



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

DELIBERAZIONE N. 630 del 23 GIU. 2025

Oggetto: Presa atto della Convenzione Ministeriale - PNRR — Missione M6 — Componente 2 — Investimento 2.1 "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN" per la regolamentazione dello sviluppo del progetto PNRR-MCNT2-2023-12377914 dal titolo: "Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer" - CUP MASTER: E83C24000810006 - Principal Investigator (PI) del Progetto Dott.ssa Alessandra Fierabracci e della relativa Convenzione per la realizzazione del Progetto di Ricerca tra ARNAS e OPBG - CUP collegato D53C24001110006.

Proposta n. 47 del 20/06/2025

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

Il Responsabile del Procedimento
Dott. Ennio Romano

Il Direttore dell'Unità Operativa
Dott. Daniele Sorelli

Registrazione Contabile

Budget Anno _____ Conto _____ Importo _____ Aut. _____

Budget Anno _____ Conto _____ Importo _____ Aut. _____

NULLA OSTA, in quanto conforme alle norme di contabilità

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

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

il Direttore Generale, Dott. Giuseppe Giammanco,

nominato con Decreto Presidenziale n.321/Serv 1°/S.G./2024

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

IL DIRIGENTE RESPONSABILE

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

Premesso che 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 LT 161/21 del 14 luglio 2021 ed in particolare la Missione M6 "Salute" Componente C2 "Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale" Investimento 2.1. "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN" è finalizzata a 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;

Premesso che il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 2021 ha individuato le amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR e del coordinamento delle relative attività di gestione, nonché del loro monitoraggio, rendicontazione e controllo;

Premesso che il Decreto del Ministro della Salute, di concerto con il MEF, del 15 settembre 2021, ha istituito l'Unità di Missione del Ministero della Salute titolare di interventi PNRR;

Visto il decreto del Ministro della salute del 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 SSN" del PNRR nei sub-interventi, per risorse complessive pari a € 524.140.000,00, così ripartite:

- a) 2.1.1. - progetti di ricerca finanziati con voucher *Proof of concept*, per € 100.000.000,00,
- b) 2.1.2. - progetti di ricerca finanziati per Malattie rare e Tumori rari, per € 100.000.000,00,
- c) 2.1.3. - progetti di ricerca finanziati per Malattie altamente invalidanti, per € 324.140.000,00;

Premesso che, in data 14 aprile 2023, è stato pubblicato dal Ministero della Salute il secondo Avviso pubblico PNRR per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle seguenti tematiche: *Proof of concept* (POC); Tumori Rari (TR); Malattie Rare (MR); Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali (a. Innovazione in campo diagnostico; b.

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

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

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

Premesso che in data 05.04.2024 il Ministero della Salute ha pubblicato sul proprio sito le graduatorie dei progetti ammessi a finanziamento approvate con decreto n. 5 del 29.03.2024 del Capo *ad interim* del Dipartimento della Prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie, registrato dall'Ufficio centrale di Bilancio in data 04.04.2024 al n. 225;

Che, in data 13.05.2024, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), n.q. di Ente Capofila del progetto, ha stipulato con il Ministero della Salute la convenzione e che la data di avvio del progetto dal titolo "*Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer*" con codice PNRR-MCNT2-2023-12377914 e CUP MASTER: E83C24000810006, con data di inizio dello stesso il 31.08.2024;

Che il Responsabile Scientifico del Progetto è la Dott.ssa Alessandra Fierabracci, Ricercatore dell'Area Immunologia, Reumatologia e Malattie Infettive di OPBG;

Preso atto che la proposta progettuale è stata messa a finanziamento per un importo complessivo pari a € 975.000,00 (novecentosettantacinquemila/00) a valere sulle relative risorse assegnate per le tematiche progettuali di cui trattasi;

Dato atto che, in adesione al progetto di cui trattasi, hanno preso parte le seguenti Unità Operative:

- UOI Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), destinataria di un finanziamento pari a € 310.291,00;

- UO2 National Research Council (CNR)-IBBC (Euro), destinataria di un finanziamento pari a € 271.940,50;
- UO3 Università degli Studi di Napoli “*Federico II*”, destinataria di un finanziamento pari a € 219.696,00;
- UO4 A.R.N.A.S. Garibaldi (Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione) Ospedale Nesima, destinataria di un finanziamento pari a € 173.072,50;

Dato atto che:

- con comunicazione mail del 13.05.2024, quest'A.R.N.A.S. ha trasmesso all'Ente Capofila il CUP collegato **D53C24001110006** di cui al Progetto emarginato;
- con nota prot. n. 117 del 28.05.2024 e successiva nota prot. n. 23 del 07.02.2025, quest'A.R.N.A.S. ha costituito la struttura tecnica di supporto al Progetto *de quo*, individuando i Responsabili nella composizione così designata:
 - Prof. Francesco Frasca, Responsabile Scientifico del Progetto;
 - Dott. Ennio Romano, Responsabile Amministrativo del Progetto;
 - Dott.ssa Antonella Cinardo, Struttura di supporto al Responsabile Amministrativo;
 - Dott. Federico Di Liberto, Responsabile rendicontazione piattaforma REGIS.
- le Aree dell'A.R.N.A.S. Garibaldi coinvolte nella realizzazione ed implementazione del PNRR in Azienda, ciascuna per le attribuzioni di competenza, avranno cura di porre in essere tutti gli atti amministrativi e contabili necessari alla realizzazione del progetto a supporto dell'Unità Operativa Internazionalizzazione e Ricerca Sanitaria;

Ritenuto, pertanto, di:

- recepire la Convenzione stipulata tra l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), n.q. di Ente Capofila del progetto, e il Ministero della Salute relativa al progetto dal titolo “*Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer*” con codice PNRR-MCNT2-2023-12377914 e CUP MASTER: E83C24000810006, Principal Investigator (PI) Dott.ssa Alessandra Fierabracci, Ricercatore dell'Area Immunologia, Reumatologia e Malattie Infettive di OPBG, con data di inizio dello stesso il 31.08.2024;
- prendere atto del Progetto di ricerca dal titolo “*Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer*” che costituisce parte integrante e sostanziale della Convenzione suindicata;
- prendere atto della relativa convenzione tra OPBG e ARNAS Garibaldi avente ad oggetto il rapporto di collaborazione fra l'Ente Capofila e l'Unità Operativa per la realizzazione del Progetto di cui trattasi;

Rilevato che, l'importo assegnato all' A.R.N.A.S. Garibaldi è pari a € 173.072,50 (centosettantatremilaesettantadue,50) distribuito secondo quanto previsto nella scheda di budget del Progetto;

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

PROPONE

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

Recepire la Convenzione stipulata tra l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), n.q. di Ente Capofila del progetto, e il Ministero della Salute relativa al progetto dal titolo "*Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer*" con codice PNRR-MCNT2-2023-12377914 e CUP MASTER: E83C24000810006, Principal Investigator (PI) Dott.ssa Alessandra Fierabracci, Ricercatore dell'Area Immunologia, Reumatologia e Malattie Infettive di OPBG, con data di inizio dello stesso il 31.08.2024;

Prendere atto del Progetto di ricerca dal titolo "*Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer*" che costituisce parte integrante e sostanziale della Convenzione suindicata;

Prendere atto della relativa convenzione tra OPBG e ARNAS Garibaldi avente ad oggetto il rapporto di collaborazione fra l'Ente Capofila e l'Unità Operativa per la realizzazione del Progetto di cui trattasi;

Dare atto che, in adesione al progetto di cui trattasi, hanno preso parte le seguenti Unità Operative:

- UOI Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), destinataria di un finanziamento pari a € 310.291,00;
- UO2 National Research Council (CNR)-IBBC (Euro), destinataria di un finanziamento pari a € 271.940,50;
- UO3 Università degli Studi di Napoli "*Federico II*", destinataria di un finanziamento pari a € 219.696,00;
- UO4 A.R.N.A.S. Garibaldi (Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione) Ospedale Nesima, destinataria di un finanziamento pari a € 173.072,50;

Dare atto che:

- con comunicazione mail del 13.05.2024, quest'A.R.N.A.S. ha trasmesso all'Ente Capofila il CUP collegato D53C24001110006 di cui al Progetto emarginato;
- con nota prot. n. 117 del 28.05.2024 e successiva nota prot. n. 23 del 07.02.2025, quest'A.R.N.A.S. ha costituito la struttura tecnica di supporto al Progetto *de quo*, individuando i Responsabili nella composizione così designata:
 - o Prof. Francesco Frasca, Responsabile Scientifico del Progetto;
 - o Dott. Ennio Romano, Responsabile Amministrativo del Progetto;
 - o Dott.ssa Antonella Cinardo, Struttura di supporto al Responsabile Amministrativo;
 - o Dott. Federico Di Liberto, Responsabile rendicontazione piattaforma REGIS.
- le Aree dell'A.R.N.A.S. Garibaldi coinvolte nella realizzazione ed implementazione del PNRR in Azienda, ciascuna per le attribuzioni di competenza, avranno cura di porre in essere tutti gli atti amministrativi e contabili necessari alla realizzazione del progetto a supporto dell'Unità Operativa Internazionalizzazione e Ricerca Sanitaria;

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

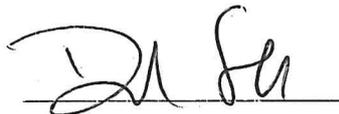
Munire la presente deliberazione della clausola dell'esecutiva immediata, al fine di poter procedere ai successivi adempimenti.

Allegati (parte integrante):

- Convenzione Ministeriale;
- Progetto di ricerca;
- Convenzione ARNAS e OPBG.

Il Dirigente Responsabile

Dott. Daniele Sorelli



IL DIRETTORE GENERALE

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

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

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario,

DELIBERA

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

Recepire la Convenzione stipulata tra l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), n.q. di Ente Capofila del progetto, e il Ministero della Salute relativa al progetto dal titolo "*Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer*" con codice PNRR-MCNT2-2023-12377914 e CUP MASTER: E83C24000810006, Principal Investigator (PI) Dott.ssa Alessandra Fierabracci, Ricercatore dell'Area Immunologia, Reumatologia e Malattie Infettive di OPBG, con data di inizio dello stesso il 31.08.2024;

Prendere atto del Progetto di ricerca dal titolo "*Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer*" che costituisce parte integrante e sostanziale della Convenzione suindicata;

Prendere atto della relativa convenzione tra OPBG e ARNAS Garibaldi avente ad oggetto il rapporto di collaborazione fra l'Ente Capofila e l'Unità Operativa per la realizzazione del Progetto di cui trattasi;

Dare atto che, in adesione al progetto di cui trattasi, hanno preso parte le seguenti Unità Operative:

- UOI Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), destinataria di un finanziamento pari a € 310.291,00;
- UO2 National Research Council (CNR)-IBBC (Euro), destinataria di un finanziamento pari a € 271.940,50;
- UO3 Università degli Studi di Napoli "*Federico II*", destinataria di un finanziamento pari a € 219.696,00;
- UO4 A.R.N.A.S. Garibaldi (Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione) Ospedale Nesima, destinataria di un finanziamento pari a € 173.072,50;

Dare atto che:

- con comunicazione mail del 13.05.2024, quest'A.R.N.A.S. ha trasmesso all'Ente Capofila il CUP collegato D53C24001110006 di cui al Progetto emarginato;
- con nota prot. n. 117 del 28.05.2024 e successiva nota prot. n. 23 del 07.02.2025, quest'A.R.N.A.S. ha costituito la struttura tecnica di supporto al Progetto *de quo*, individuando i Responsabili nella composizione così designata:
 - Prof. Francesco Frasca, Responsabile Scientifico del Progetto;

- Dott. Ennio Romano, Responsabile Amministrativo del Progetto;
- Dott.ssa Antonella Cinardo, Struttura di supporto al Responsabile Amministrativo;
- Dott. Federico Di Liberto, Responsabile rendicontazione piattaforma REGIS.

- le Aree dell'A.R.N.A.S. Garibaldi coinvolte nella realizzazione ed implementazione del PNRR in Azienda, ciascuna per le attribuzioni di competenza, avranno cura di porre in essere tutti gli atti amministrativi e contabili necessari alla realizzazione del progetto a supporto dell'Unità Operativa Internazionalizzazione e Ricerca Sanitaria;

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

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

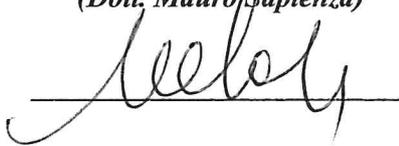
Allegati (parte integrante):

- Convenzione Ministeriale;
- Progetto di ricerca;
- Convenzione ARNAS e OPBG.

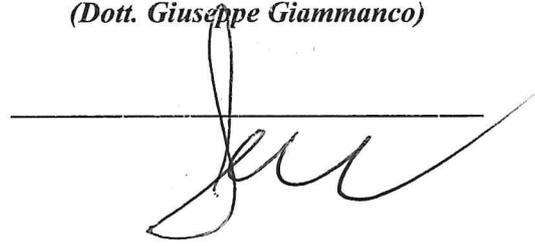
Il Direttore Amministrativo
(Dott. Carmelo Fabio Antonio Ferraro)



Il Direttore Sanitario
(Dott. Mauro Sapienza)



Il Direttore Generale
(Dott. Giuseppe Giammanco)



Il Segretario

(Dott. Luca Fallica)



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

_____ e ritirata il giorno _____

L'addetto alla pubblicazione

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

Catania _____

Il Direttore Amministrativo

Inviata all'Assessorato Regionale della Salute il _____ Prot. n. _____

Notificata al Collegio Sindacale il _____ Prot. n. _____

La presente deliberazione è esecutiva:

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

IL FUNZIONARIO RESPONSABILE



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

Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù** e il Principal Investigator della ricerca **ALESSANDRA FIERABRACCI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12377914, dal titolo **“Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

Premesso che

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Gesù'** del progetto, rappresentato dal **Dott. Tiziano Onesti** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **80403930581** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **ALESSANDRA FIERABRACCI** (codice fiscale **FRBLSN60S60M126Z**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MCNT2-2023-12377914** dal titolo "**Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer**"

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

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

Art. 2 Soggetto attuatore-beneficiario e Principal Investigator

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

1. È individuato quale Soggetto attuatore-beneficiario **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù'** codice fiscale **80403930581**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **ALESSANDRA FIERABRACCI**, codice fiscale **FRBLSN60S60M126Z**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT2-2023-12377914** dal titolo "**Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel**



immunotherapeutic treatment in solid cancer”, nell’ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

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

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

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L’attività di ricerca, da svolgersi nell’arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 31 agosto 2024, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell’inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall’invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto-beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l’avvio del progetto:
 - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell’Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell’Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
 - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto attuatore-beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l’intero periodo relativo all’attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall’interessato;
 - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l’autorizzazione di cui all’articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
 - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Ex DGRIC che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
 - g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l’importo ammesso a finanziamento è pari a **€975.000,00 (novecentosettantacinquemila/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all’innovazione, alla



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

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

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

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

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

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

1. Il Ministero con la presente convenzione rappresenta alla controparte che il monitoraggio tecnico-scientifico sarà svolto dalla Ex DGRIC, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.

2. Il Soggetto attuatore-beneficiario, secondo le indicazioni fornite dal Ministero, deve registrare su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto nel sistema informatico "ReGiS" e implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili a norma dell'art. 22 del Reg. (UE) 2021/241 da parte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) deve trasmettere i dati sull'avanzamento tecnico-scientifico del progetto tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema "ReGiS" corredata di documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili e delle verifiche sullo stato di avanzamento del progetto.
4. Il Soggetto attuatore-beneficiario, pertanto, dovrà inoltrare allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema informatico "ReGiS", la richiesta rendicontazione delle spese volte a supportare le richieste di pagamento che dovranno essere formalmente trasmesse all'Unità di Missione del Ministero comprensiva dell'elenco di tutte le spese effettivamente sostenute nel periodo di riferimento, gli avanzamenti relativi agli indicatori di intervento/progetto con specifico riferimento alle milestones e ai target del PNRR. Tale richiesta dovrà essere corredata dalla documentazione specificatamente indicata nelle procedure in essere del Ministero.
5. Le spese incluse nelle richieste di pagamento del Soggetto attuatore/beneficiario, se afferenti ad operazioni estratte a campione, sono sottoposte, per il tramite del Sistema Informatico "ReGiS", alle verifiche, se del caso anche in loco da parte delle strutture deputate al controllo del Ministero.
6. Nello specifico, l'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero della Salute e eventuali altre amministrazioni coinvolte a diversi livelli di controllo eseguono le verifiche sulle procedure, sulle spese e sui target in conformità con quanto stabilito dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241 al fine di garantire la tutela degli interessi finanziari dell'Unione, la prevenzione, individuazione e rettifica di frodi, di casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché il recupero di somme erroneamente versate o utilizzate in modo non corretto.
7. La Ex DGRIC del Ministero della Salute svolge nel merito le funzioni di verifica tecnico-scientifica sullo stato di avanzamento del progetto in questione in coerenza con lo stato di rendicontazione delle spese.

Art. 7 Valutazione intermedia

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

raggiunti gli obiettivi medio termine o emerga che essa sia stata condotta non in piena conformità con quanto previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore-beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.

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

Art. 8 Valutazione finale

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



- comprehensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore-beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore-beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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



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

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

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



- f. riduzione finanziaria nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali non inoltri la copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e/o le indicazioni del *repository* pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

Art. 15 Risoluzione di controversie

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

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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



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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

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

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **ALESSANDRA FIERABRACCI**, codice fiscale **FRBLSN60S60M126Z**

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

1 - General information

Project code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Project topic: E2) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazione in campo terapeutico
PI / Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA	Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù

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

Proposal title: Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer

Duration in months: 24

MDC primary: Endocrinologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Immunology

Project Classification SS: Transplantation, Tolerance and Tumor Immunology - TTT

Project Keyword 1: Tumor Immunology: immune surveillance, mechanisms of immune evasion, or immune suppression in the tumor microenvironment, in both humans and animal models; identification of new tumor associated antigens; early stage development and testing of tumor vaccines in animal models.

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

Project total financing request to the MOH: € 975.000

Free keywords: immunotherapy- solid cancer- thyroid cancer- p53 reactivation

Declarations

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

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

Personal data protection

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

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

Carcinomas are able to evade the immune system by suppressing the activity of CD4+ and CD8+ T effector cells (Teff) through increased FOXP3+ T regulatory cells (Treg). Current immune checkpoint inhibitors cause a powerful anti-tumor response by stimulating the activity of effector T cells (Teff). However, they can cause autoimmunity side effects over time by reducing Treg. These side effects can be of relevance for those tumors that are associated with autoimmune diseases, such as thyroid cancer. Anti-tumor target therapies by acting on specific tumor antigens, often do not impinge on the immune system. The oncosuppressor p53 represents an interesting exception: it is a relevant oncosuppressor and an immune regulator by suppressing inflammation and autoimmunity. Therefore, the reactivation of p53 may represent a favorable target for anticancer strategy and for auto/immune therapy. Recently published and preliminary data from two Units of this project have shown that in patients with thyroid cancer associated with thyroiditis, p53 reactivation by a novel class of molecules reduces tumor growth and enhances the anticancer immune response without favoring the progression of autoimmunity. These molecules constituted by short peptides, interfere with the association and function of the MDM2/MDM4 heterodimer, the main inhibitor of p53. The goal of this project is to demonstrate whether this target therapy might represent an additional immunotherapeutic agent, having a lower risk of autoimmunity development and being able to control an already established autoimmune disease. In this regard, this project is integrated with the Call theme 'Innovations in the therapeutic field' by promoting the development of a new therapeutic approach able to improve the cure of patients with cancer. We propose to i) validate previous data in a large cohort of patients, ii) define the molecular pathways underlying this activity, iii) analyze the factors that may affect this therapy efficacy. In addition, since unpublished data from one Unit of the project have demonstrated the increased efficacy of a formulation of these peptides enclosed in nanoparticles, this project will exploit the advantage of this formulation. This project will take advantage of the innovative platform of ex vivo patient-derived organotypic tumor spheroids (MDOTS/PDOTS), a system that retains autologous lymphoid and myeloid cell populations and responds to therapy in short-term three-dimensional microfluidic culture. This technique will allow to analyze the integrated response of immune cells and tumor cells to the peptides and measure the outcome of the entire 'tumor organ' in a way more close to in vivo situation. We will focus on two types of solid cancer, characterized by a predominant wild-type (wt) p53 status: 1) thyroid carcinoma that frequently occurs in association with thyroid autoimmunity; 2) sarcoma whose development has been associated with alteration of the MDM2/MDM4 genes. The project takes advantage of the involvement of clinicians, immunologists, and cellular/molecular biologists. This will allow to integrate the clinic and the laboratory data and perspectives in view of a fruitful collaboration. Addressing the questions of this project will provide the molecular frame for the potential clinical application of a targeting treatment with immunotherapeutic properties for cancer with wild-type p53.

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

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù **Applicant/PI Coordinator:** FIERABRACCI ALESSANDRA

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, infectology and rheumatology	Coordination and Principal Investigator. recruitment of patients involved in the study; molecular analysis of the expression pattern of genes induced by Pep3 (Real time PCR); functional validation in vitro (in immune cells and their tumor interaction) of genes identified by molecular screening		X
2 - National Research Council (CNR)-IBBC	80054330586	Institute of Biochemistry and Cell Biology	Principal Collaborator		
3 - Federico II University of Naples	00876220633	Biology	Principal Collaborator	X	
4 - Ospedale Nesima Garibaldi Catania	02772010878	Endocrinology	Principal Collaborator	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Bizzarri Carla	Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Co-PI
2 - MORETTI FABIOLA	National Research Council (CNR)-IBBC	Principal Collaborator
3 - PORCELLINI ANTONIO	Federico II University of Naples	Principal Collaborator
4 - FRASCA FRANCESCO	Ospedale Nesima Garibaldi Catania	Principal Collaborator
5 - LOMBARDI ASSUNTA	Federico II University of Naples	Collaborator
6 Under 40 - Pampanini Valentina	Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Collaborator
7 Under 40 - Bosso Andrea	Federico II University of Naples	Collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Bizzarri Carla	X				
2 - MORETTI FABIOLA				21/09/1966	F
3 - PORCELLINI ANTONIO				18/12/1961	F
4 - FRASCA FRANCESCO				25/01/1962	M
5 - LOMBARDI ASSUNTA				24/01/1969	M
6 Under 40 - Pampanini Valentina				11/12/1968	F
7 Under 40 - Bosso Andrea				25/03/1984	F
				17/03/1989	M

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

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 - Romano Antonella	Federico II University of Naples	23/05/1987	F	Additional collaborator	PhD	to hire
1 - ZUCHEGNA CANDIDA	Ospedale Nesima Garibaldi Catania	11/07/1985	F	Additional collaborator	PhD	to hire

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Piazza Sant Onofrio 4
00165 Roma
PEC: direzione.scientifica@pec.opbg.net

Operative Unit Number 2:

Address: Via Ercole Romanini 32
00015 Monterotondo (Roma)
PEC: protocollo.ibbc@pec.cnr.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via Cinthia, 26
80126 Napoli
PEC: ateneo@pec.unina.it

Operative Unit Number 4:

Address: PO Garibaldi Nesima, Torre C Piano -1. Via Palermo 636, 95122 Catania

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

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: none
PEC: none

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: FIERABRACCI	Last name at birth: Fierabracci
First Name: ALESSANDRA	Gender: F
Title: Principal investigator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 20/11/1960	Place of Birth: Volterra
Official H index (Scopus or Web of Science): 26.0	
Scopus Author Id: 6603222969	ORCID ID: 0000-0003-3078-9754
	RESEARCH ID: K-5930-2016

Contact address

Current organisation name: Ospedale pediatrico Bambino Gesù
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Immunology, infectivology and rheumatology
Street: Viale S Paolo 15
Postcode / Cedex: 00146
Phone: +393496047658
Town: Roma
Phone 2: 06 6859 2999

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Florence Medical School, Florence, Italy	PhD	Experimental Pathology	1993	1997
University of London Medical School, Queen Mary Westfield College, London, UK	PhD	Immunology	1992	1996
University of Pisa Medical School, Pisa, Italy	Specialization / Specializzazione	Occupational Medicine	1986	1988
University of Pisa Medical School, Pisa, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	MD (Magna cum Laude) Medicine	1979	1986

Personal Statement:

Dr A Fierabracci, Group Leader will coordinate the project activities. In collaboration with the Endocrinology Unit at OPBG with the support of the Oncoematology Dept and the UO4 she will be in charge for the selection of biological samples of paediatric and adult patients with thyroid cancer and organize sarcoma selection from paediatric patients. She has a long-lasting experience in immunology and autoimmunity with special reference to endocrine disorders and the analysis of complex phenotypes of polyautoimmunity and cancer and autoimmunity associated conditions. She has started a collaborative effort with Dr Moretti for the immunological effects of p53 reactivation on different PBMC subsets in order to validate in preclinical settings the feasibility of a possible novel immunotherapy

Positions and honors



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Rome Tor Vergata	Paediatrics Specialty School	Rome, Italy	Contract Professor on General and Clinical Pathology (SSD 06/A2)	2016	2023
University of Pisa Medical School	Surgery Specialty School	Pisa, Italy	Contract Professor on Biotechnologies applied to transplantation	2007	2011
University of Siena Medical School	Paediatric Surgery	Siena, Italy	Contract Professor	2004	2010
Children's Hospital Bambino Gesù	Immunology, infectivology and rheumatology	Rome, Italy	Senior Scientist (indefinite contract)	2000	2023
Children's Hospital University of Pittsburgh	Department of Paediatrics Division of Immunogenetics	Pittsburgh, PA, USA	Visiting Research Scholar	1999	1999
St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry Queen Mary Westfield College	Department of Immunology	London, UK	Lecturer in Immunology (tenured from January 2000)	1997	2000
St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry Queen Mary Westfield College	Department of Immunology	London, UK	Research Fellow and PhD student	1991	1996
University of Pisa School of Medicine	Internal Medicine Department	Pisa, Italy	Resident in Internal Medicine	1988	1990
University of Pisa School of Medicine	Internal Medicine Department	Pisa, Italy	Resident in Occupational Medicine	1986	1988

Other awards and honors

06/A2 Ab Sci Naz MIUR 1°/2° Fasc; 06/N1 1°/2° Fasc; 2017 EIWIIN (European Internat Women Invent Innov Netw) Past-Awardees Spec Rec Aw Bari; 2016 E. Toti Prize Innovation Rome; 2014 British Invention Show Silver Medal; 2014 Spec Rec Aw BFIIN (British Femal IIN); 2011 EUWIIN Aw Best Woman Inv (High Ed) Reykjavik (IS); Finalist ITWIIN Award Bari 2010; A.Fierabracci EP 1748296; M. Muraca, A. Fierabracci WO2013/014691 (Property Esperite); A.Fierabracci PCT 41752; 1991-92 CNR Fellow; 1988-90 MoH Fellow

Other CV informations

1992-6 It Min Univ Fellow; 1994-95 Collaborator, British Diabetic Ass Grant. The use of random peptide phage libraries in the search for insulin-dependent diabetes mellitus-related antigenic epitopes; 2000-23 PI Ricerca Corrente, MoH; Res Contr OPBG-Esperite 2016-9 on WO2013/014691, Coll Res Unit; Ric Fin MoH 2003-5 Collaborative Res Unit Alternative al trapianto cardiaco in età pediatrica; 1996-2000 member BDA, BSI, UK It Med Society; 1997-2000 Gen Med Council UK registration, European Association Studies on Diabetes (EASD) (2005-7/15-20) Memb; 2012-21 Vice-President Associazione Italiana Donne Inventrici ed Innovatrici (ITWIIN); Internat Soc Extracel Vesicles Memb 2018; 2017-9 CTS Member Fond Volterra Ricerche Onlus; 2022- National Treasurer Associazione Italiana Medici Cattolici (AMCI)

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
-------	------	-----	-----	------	-----	------	--------	-----

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea
 NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù

Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APECED) in the Indian population: case report and review of a series of 45 patients	Article	661-677	44	2021	10.1007/s40618-020-01376-5	32767280	5	F
Insights into the secretome of mesenchymal stem cells and its potential applications	Review	Article N° 4597	20	2019	10.3390/ijms20184597	31533317	128	L
Exploiting novel tailored immunotherapies of type 1 diabetes: Short interfering RNA delivered by cationic liposomes enables efficient down-regulation of variant PTPN22 gene in T lymphocytes	Article	371-379	18	2019	10.1016/j.nano.2018.11.001	30439564	7	L
Recent advances on microbiota involvement in the pathogenesis of autoimmunity	Review	Article N° 283	20	2019	10.3390/ijms20020283	30642013	42	L
Identification and functional characterization of CD8+ T regulatory cells in type 1 diabetes patients	Article	Article N° e0210839	14	2019	10.1371/journal.pone.0210839	30650147	11	L
APECED in Turkey: A case report and insights on genetic and phenotypic variability	Article	60-66	194	2018	10.1016/j.clim.2018.06.012	30018023	8	F
A novel homozygous mutation of the AIRE gene in an APECED patient from Pakistan: Case report and review of the literature	Article	Article N° 1835	9	2018	10.3389/fimmu.2018.01835	30150985	5	L
NK cells in autoimmune diseases: Linking innate and adaptive immune responses	Review	142-154	17	2018	10.1016/j.autrev.2017.11.018	29180124	79	L
Use of short interfering RNA delivered by cationic liposomes to enable efficient down-regulation of PTPN22 gene in human T lymphocytes	Article	Article N° e0175784	12	2017	10.1371/journal.pone.0175784	28437437	15	L
Altered B cell homeostasis and Toll-like receptor 9-driven response in patients affected by autoimmune polyglandular syndrome Type 1: Altered B cell phenotype and dysregulation of the B cell function in APECED patients	Article	372-383	222	2017	10.1016/j.imbio.2016.09.001	27622939	5	L
The immunoregulatory activity of mesenchymal stem cells: State of art and 'future avenues'	Review	3014-3024	23	2016	NOT_FOUND	27356536	31	F
Gene/environment interactions in the pathogenesis of autoimmunity: New insights on the role of Toll-like receptors	Review	971-983	14	2015	10.1016/j.autrev.2015.07.006	26184547	35	L
Expression of PD-1 molecule on regulatory T lymphocytes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus	Article	22584-22605	16	2015	10.3390/ijms160922584	26393578	29	L
Recent advances in mesenchymal stem cell immunomodulation: The role of microvesicles	Review	133-149	24	2015	10.3727/096368913X675728	24268069	77	F
Altered B cell homeostasis and toll-like receptor 9- driven response in type 1 diabetes carriers of the C1858T PTPN22 allelic variant: Implications in the disease pathogenesis	Article	Article N° e110755	9	2014	10.1371/journal.pone.0110755	25333705	10	L
The possible implication of the S250C variant of the autoimmune regulator protein in a patient with autoimmunity and immunodeficiency: In silico analysis suggests a molecular pathogenic mechanism for the variant	Article	286-294	549	2014	10.1016/j.gene.2014.07.064	25068407	7	L

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Recent insights on the putative role of autophagy in autoimmune diseases	Review	231-241	13	2014	10.1016/j.autrev.2013.10.007	24184881	34	L
Endocrine autoimmunity in Turner syndrome	Article	Article N° 79	39	2013	10.1186/1824-7288-39-79	24355069	41	L
Analysis of the autoimmune regulator gene in patients with autoimmune non-APECED polyendocrinopathies	Article	163-168	102	2013	10.1016/j.ygeno.2013.04.016	23643663	6	L
The putative role of the C1858T polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 gene in autoimmunity	Review	717-725	12	2013	10.1016/j.autrev.2012.12.003	23261816	27	L

* 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.**
p53 Activation Effect in the Balance of T Regulatory and Effector Cell Subsets in Patients With Thyroid Cancer and Autoimmunity	Article	Article N° 728381	12	2021	10.3389/fimmu.2021.728381	34539667	3
Sialic acid-siglec axis in human immune regulation, involvement in autoimmunity and cancer and potential therapeutic treatments	Review	Article N° 5774	22	2021	10.3390/ijms22115774	34071314	13
Insights on the effects of resveratrol and some of its derivatives in cancer and autoimmunity: A molecule with a dual activity	Review	Article n° 91	9	2020	10.3390/antiox9020091	31978952	30
Effect of p53 activation through targeting MDM2/MDM4 heterodimer on T regulatory and effector cells in the peripheral blood of Type 1 diabetes patients	Article	Article N° e0228296	15	2020	10.1371/journal.pone.0228296	31995625	5
Inhibitory receptors and pathways of lymphocytes: The role of PD-1 in Treg development and their involvement in autoimmunity onset and cancer progression	Review	Article N° 2374	9	2018	10.3389/fimmu.2018.02374	30386337	103
The double role of p53 in cancer and autoimmunity and its potential as therapeutic target	Review	NOT_FO UND	17	2016	10.3390/ijms17121975	27897991	16
Differential effects of extracellular vesicles secreted by mesenchymal stem cells from different sources on glioblastoma cells	Article	495-504	15	2015	10.1517/14712598.2015.997706	25539575	111
Immunoregulatory effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on T lymphocytes	Article	2615-2627	24	2015	10.3727/096368915X687543	25695896	165
Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity	Review	1091-1100	12	2013	10.1016/j.autrev.2013.05.003	23792703	207
The immunosuppressive effect of mesenchymal stromal cells on B lymphocytes is mediated by membrane vesicles	Article	369-379	22	2013	10.3727/096368911x582769b	23433427	112

** Autocertificated

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	OPBG	2003-2005	Ricerca Finalizzata Identificazione del pancreas prediabatico, implicazioni nel trapianto di pancreas e nell'eziopatogenesi del diabete di tipo 1	Collaborator	104.000,00	Italian Ministry of Health
Italian Ministry of Health	OPBG	2003-2005	Ricerca Finalizzata Nefropatia lupica e full house nephropathy studio clinico epidemiologico dei meccanismi e dell'evoluzione del danno renale	Collaborator	31.000,00	Italian Ministry of Health
FIRB (Federazione Italiana Ricerca Biomedica)	OPBG	2003-2006	Studio della eziopatogenesi dell'autoimmunità tiroidea mediante screening di repertori molecolari identificazione di nuovi autoantigeni e/o antigeni correlati a possibili fattori eziologici	Collaborator	100.000,00	FIRB
Italian Ministry of Economics (MISE)	OPBG	2021-2022 (18 months)	Proof of Concept (POC) on PCT/IT2019/050095 siRNA contro la variante C1858T del gene PTPN22	Coordinator	80.000,00	Italian Ministry of Economics
Fondazione Italiana del Diabete	OPBG	2023	A novel immunotherapeutic for Type 1 diabetes prevention: functionalization with anti-CD3 monoclonal antibodies of lipoplexes to PTPN22 C1858T gene polymorphism for their improved delivery to cytotoxic T cells	Coordinator	50.000,00	Fondazione Italiana del diabete
Italian Ministry of Health. RF-2019-12369889	OPBG	Bando 2018-2019. Funding for the period 2021-2024	Preclinical validation of immuno-liposome-delivered siRNA duplex to PTPN22 C1858T gene polymorphism for a novel immunotherapeutic approach in Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome Type 3 variant	Coordinator	579.250,00	Italian Ministry of Health

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Bizzarri	Last name at birth: Bizzarri
First Name: Carla	Gender: F
Title: Co-PI	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 21/09/1966	Place of Birth: Roma
Official H index (Scopus or Web of Science): 28.0	
Scopus Author Id: 7004263074	ORCID ID: 0000-0002-5616-9185
	RESEARCH ID: AAI-2429-2019
Contact address	

Current organisation name: Ospedale pediatrico Bambino Gesù
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Immunology, infectivology and rheumatology
Street: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - P.zza S. Onofrio 4
Postcode / Cedex: 00165 **Town:** Roma
Phone: +393475840653 **Phone 2:** 06 68594727

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Campus Biomedico, Rome	Specialization / Specializzazione	Endocrinology	2006	2010
Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Agostino Gemelli, Rome	Specialization / Specializzazione	Neonatology and neonatal pathology	1995	1999
Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Agostino Gemelli, Rome	Specialization / Specializzazione	General Paediatrics	1991	1995
Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Agostino Gemelli, Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1985	1991

Personal Statement:

Dr Bizzarri has a long-standing experience in Paediatric Endocrinology. She will be in charge for collecting biological samples from paediatric patients with thyroid cancer and sarcoma with the advice of the Oncoematology Unit and the Unit of Endocrine Pathology of Post-Tumoral and Chronic Diseases at Children's Hospital Bambino Gesù, Rome

Positions and honors



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Children's Hospital Bambino Gesù, Rome	Paediatric Endocrinology Unit	Rome	Head of Unit	2023	2023
Children's Hospital Bambino Gesù, Rome	Endocrinology and Diabetology, University-Hospital Paediatric Department (DPUO)	Rome	Incarico di Alta Specializzazione for the study and clinical follow-up of adrenal pathologies and sexual differentiation disorders	2017	2022
Children's Hospital Bambino Gesù	Endocrinology and Diabetology Division	Rome	Dirigente Medico di 1° Livello (indefinite contract)	2005	2023
Children's Hospital Bambino Gesù, Rome	Adolescents Unit (Paediatrics Department)	Palidoro (Rome)	Dirigente Medico di 1° Livello (Paediatrics)	2003	2005

Other awards and honors

2004-9 Tutor nursing/medical training in Paediatr Endocrinol at OPBG; 2009-11 Tutor at Pan-African Fellow Program in Paediatric Endocrinol (ESPE) (Nairobi, Kenya); 2011 Tutor Med School Bugando Med Center, Tanzania; 2017-21 Adviser SIEDP Committee and Coord didactic and youth commission; 2018 Coord Steering Comm and tutor of the ESPE Summer School; Coord Master in Paed Endocrinol/Diabetol at Tor Vergata Univ (Rome)

Other CV informations

Member ESPE, SIP, SIEDP, AME. 2021-date member of the OPBG Ethical Committee and Associate Editor of Journal of Endocrinological Investigation (JEI)

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience	Article	NOT_FO UND	11	2022	10.1530/EC-21-0650	NOT_FOUND	10	C
Ontogeny of Hypothalamus-Pituitary Gonadal Axis and Minipuberty: An Ongoing Debate?	Review	NOT_FO UND	11	2020	10.3389/fendo.2020.00187	NOT_FOUND	19	F
The impact of IGF-I, puberty and obesity on early retinopathy in children: A cross-sectional study	Article	NOT_FO UND	45	2019	10.1186/s13052-019-0650-x	31029141	5	F
Growth Trajectory in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: The Impact of Insulin Treatment and Metabolic Control	Article	172-177	89	2018	10.1159/000486698	29455193	9	F
Lipoid congenital adrenal hyperplasia by steroidogenic acute regulatory protein (STAR) gene mutation in an Italian infant: An uncommon cause of adrenal insufficiency	Article	NOT_FO UND	43	2017	10.1186/s13052-017-0371-y	28637490	7	F
Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hyperplasia	Article	546-556	23	2017	10.4158/EP171751.OR	28225306	10	F
A New Homozygous Frameshift Mutation in the HSD3B2 Gene in an Apparently Nonconsanguineous Italian Family	Article	53-61	86	2016	10.1159/000444712	27082427	5	F

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù **Applicant/PI Coordinator:** FIERABRACCI ALESSANDRA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Congenital primary adrenal insufficiency and selective aldosterone defects presenting as salt-wasting in infancy: A single center 10-year experience	Article	NOT_FO UND	42	2016	10.1186/s13052-016-0282-3	27485500	14	F
Water balance and 'salt wasting' in the first year of life: The role of aldosterone-signaling defects	Review	143-153	86	2016	10.1159/000449057	27598420	21	F
Early retesting by GHRH + arginine test shows normal GH response in most children with idiopathic GH deficiency	Article	429-436	38	2015	10.1007/s40618-014-0205-3	25376365	9	F
Glucose tolerance affects pubertal growth and final height of children with cystic fibrosis	Article	144-149	50	2015	10.1002/ppul.23042	24678051	22	F
Early and progressive insulin resistance in young, non-obese cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation	Article	1650-1655	62	2015	10.1002/pbc.25603	26017459	34	F
Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood	Review	232-241	83	2015	10.1159/000369802	25659607	46	F
Metabolic syndrome and diabetes mellitus in childhood cancer survivors	Review	365-373	11	2014	NOT_FOUND	24988689	17	F
Sexual dimorphism in growth and insulin-like growth factor-I in children with type 1 diabetes mellitus	Article	256-259	24	2014	10.1016/j.ghir.2014.08.04	25175911	20	F
The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life	Article	433-439	99	2014	10.1210/jc.2013-3292	24297793	45	F
Triple A (Allgrove) syndrome: An unusual association with syringomyelia	Article	NOT_FO UND	39	2013	10.1186/1824-7288-39-39	23800107	11	F
Birth weight influences the clinical phenotype and the metabolic control of patients with type 1 diabetes (T1D)	Article	60-65	29	2013	10.1002/dmrr.2361	23008050	5	C
Residual beta-cell mass influences growth of prepubertal children with type 1 diabetes	Article	287-292	80	2013	10.1159/000355116	24051686	13	F
ZnT8 antibodies in patients with cystic fibrosis: An expression of secondary beta-cell damage?	Article	803-805	12	2013	10.1016/j.jcf.2013.03.001	23535193	9	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
none	none	none	none	Collaborator	0,00	not available

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: MORETTI	Last name at birth:
First Name: FABIOLA	Gender: F
Title: Principal Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 18/12/1961	Place of Birth: Albano Laziale
Official H index (Scopus or Web of Science): 22.0	
Scopus Author Id: 7005510211	ORCID ID: 0000-0002-2691-1254
	RESEARCH ID: I-5647-2013

Contact address

Current organisation name: National Research Council (CNR)-IBBC

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Institute of Biochemistry and Cell Biology

Street: Via Ercole Ramarini, 32

Postcode / Cedex: 00015

Phone: +393398581904

Town: Monterotondo

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Leiden Leiden - The Netherlands	Specialization / Specializzazione	Molecular oncology: regulators of p53	1998	1998
Regina Elena Cancer Institute, Roma, Italy	Specialization / Specializzazione	Molecular oncology of endocrine tumors	1993	1998
University of Rome La Sapienza, Italy	Specialization / Specializzazione	Inherited metabolic disease	1987	1989
University of Rome La Sapienza, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Genetic of Thyroid disease	1981	1985
University of Rome La Sapienza, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biological Sciences (with Honours)	1981	1985

Personal Statement:

Dr. Moretti has a long-lasting experience in the field of p53. She has also established a fruitful collaboration with the PI, Prof Fierabracci. Dr. Moretti developed and patented the Peptide, the object of the study of this Project (EU Patent N.EP 2639240 B1). She will provide her expertise about the study of the Peptide and will conduct the experiments aimed at characterizing the cytokine secretome of PBMCs treated with the peptide. Moreover, her group will perform the in vitro and in vivo experiments aimed to identify the environmental factors that affect Pep3 activity

Positions and honors



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea
 NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù **Applicant/PI Coordinator:** FIERABRACCI ALESSANDRA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University La Sapienza	Cell biology and technology Master Degree	Rome, Italy	Adjunct Professor	2022	2023
Catholic University of Rome	Faculty of Medicine	Rome (Italy)	Professor on contract	2022	2023
National Research Council of Italy (CNR)	Institute of Biochemistry and Cell Biology	Rome (Italy)	Director of Research	2020	2023
KU Leuven	Laboratory of Tumor Inflammation and Angiogenesis	Leuven-Belgium	Visiting Professor	2016	2016
Catholic University of Rome	PhD course Sciences of Nutrition, Metabolism, Ageing, and Gender-associated pathologies	Rome (Italy)	Faculty Member	2013	2023
Regina Elena Cancer Institute (Italy)	Molecular Oncogenesis Laboratory	Rome (Italy)	Group Leader	2000	2008

Other awards and honors

- 1998: Selected fellowship, from Italian Foundation for Cancer Research
- 2006-13: Member of the Committee Oncologia of Italian Thyroid Association
- 2013: Invited Speaker at VII International MDM2 workshop (Cambridge)
- 2016: Invited opening Conference from Umbra Association against Cancer
- 2017-2020: Elected Member of the Executive Committee of the Italian Society of Biophysics and Molecular Biology (SIBBM)
- 2020-2021: Foreign Member of the Expert Team for the National Science Center of Poland

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	CNR	2019-2023	Development towards clinical application of the anticancer peptide Pep3 for reactivation of p53	Coordinator	457.000,00	not available
FSH Society (USA)	CNR	2017-2019	Activity of estrogen on FSHD muscle differentiation	Coordinator	155.000,00	not available
Associazione Italiana Ricerca sul Cancro	CNR	2012-2016	Role of steroid hormones in the regulation of MDM4/p53 mediated activity in response to DNA damage	Coordinator	240.000,00	not available
Ministry of Economy	CNR	2011-2015	FaReBio di Qualità - Laboratorio di Riferimento Farmaci innovativi e Modelli cellulari e murini e Studi funzionali	Collaborator	56.000,00	not available

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea
 NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù **Applicant/PI Coordinator:** FIERABRACCI ALESSANDRA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero dell'Istruzione e Ricerca Scientifica - FIRB	CNR	2012-2016	Study of molecular markers for the diagnosis and prognosis and the development of new therapeutic strategies in the adrenal carcinoma	Collaborator	80.000,00	not available
AIRC	CNR	2010-2012	MDM4/MDM2 association: a new potential therapeutic target for the activation of p53 apoptotic function	Coordinator	210.000,00	not available
Ministero della Salute Progetti di Ricerca Finalizzata Ordinari Oncologia	CNR	2008-2011	Genes regulating osteoblastogenesis as new therapeutic targets for bone tumors	Coordinator	75.000,00	not available
Istituto Superiore di Sanità - Proposai Rare diseases	CNR	2007-2008	Molecular and functional characterization of the newly identified interaction between the Rett syndrome-associated factor MeCP2 and the pro-apoptotic factor HIPK2	Coordinator	30.000,00	not available
Associazione Italiana Ricerca sui Cancro (AIRC)	CNR	2006-2008	Role of MDM4 in the regulation of the oncosuppressor p53	Coordinator	115.000,00	not available
Funded by Institution: Ministero della Salute Progetti di Ricerca Finalizzata Ordinari Oncologia	CNR	2003-2005	Studio e manipolazione dell'attività pro-apoptotica del complesso p53/HIPK2 per il miglioramento della terapia antitumorale	Coordinator	22.000,00	not available

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: PORCELLINI	Last name at birth:
First Name: ANTONIO	Gender: M
Title: Principal Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 25/01/1962	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 31.0	
Scopus Author id: 7006050373	ORCID ID: 0000-0001-6882-9518
	RESEARCH ID: E-1900-2011
Contact address	

Current organisation name: Federico II University of Naples

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Biology

Street: Via Cupa Nuova Cintia, 21

Postcode / Cedex: 80126

Phone: 00393470113040

Town: Napoli

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Federico II University of Naples	Specialization / Specializzazione	Endocrinology	1992	1994
Reggio Calabria University, Reggio Calabria	PhD	Experimental Oncology	1989	1993
Federico II University of Naples	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1980	1987

Personal Statement:

Prof. Antonio Porcellini, TEAM leader, has an extensive experience of signal trasduction, DNA damage, transcription and molecular immunology. He has experience in the study of cell cycle, apoptosis and nuclear and cytoplasmic markers with flow cytometry. He has studied the transcription and DNA damage response in cells exposed to hormonal stimuli and/or chemotherapy. He has characterized a subpopulation of T lymphocytes by chromatin analysis and transcription profiling. He has the skills to lead and complete this type of interdisciplinary project

Positions and honors

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Federico II University of Naples	Department of Biology	Naples	Full Professor	2018	2023
Federico II University of Naples	Department of Biology	Naples	Associate Professor	2011	2018
Molise University	Department of Health Science	Campobasso	Researcher	2007	2011
INM Neuromed	Molecular Pathology Group	Pozzilli (IS)	Group Leader	2004	2007
Sapienza University of Rome, Rome	Department of Experimental Medicine	Rome	Researcher	1998	2007

Other awards and honors

The article doi: 10.1093/nar/gku823 was selected as "Breakthrough article" by the editorial board of the Journal NAR. The article doi: 10.1371 / journal.pgen.0030110 has been reviewed in Nature Reviews Genetics doi: 10.1371 / journal.pgen.0030110.eor. The article doi: 10.1210/jcem.79.2.8045989 has been selected and reviewed in "The Year Book of Endocrinology" eds 1995. The article " DOI: 10.1016/0140-6736(93)91475-2 has been selected and reviewed in "The Year Book of Endocrinology" eds 1994.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
ERC	Federico II University of Naples	2013-2018	Unravelling paradoxes in regulatory T cell biology: the molecular basis for an mTOR-dependent oscillatory metabolic switch controlling immune tolerance and autoimmunity	Collaborator	1.500.000,00	ERC-GRANT n. 310496 - mentORingTregs
C.N.R.	Department of Biology Federico II University of Naples	2012-2014	EPIGEN Project CNR FLAGSHIP PROJECTS SP6.6 and SP4.6	Collaborator	240.000,00	CNR
AIRC IG.11364	Department of Biology, Federico II University of Naples	2011-2013	AIRC IG.11364	Collaborator	150.000,00	AIRC
MIUR-PRIN	Campobasso Research Unit, Molise University	2008-2010	Interaction between the signs in the proliferation and survival of the thyroid cell, induced by the TSH	Collaborator	140.000,00	MIUR-PRIN
MIUR-PRIN	Sapienza University of Rome	2005-2007	TSH transduction mechanisms in the control of survival, proliferation and differentiation of normal and transformed human thyrocytes	Collaborator	185.000,00	MIUR-PRIN

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea
 NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù **Applicant/PI Coordinator:** FIERABRACCI ALESSANDRA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	NEUROMED Research Unit, Pozzilli (IS)	2005-2007	Basi genetiche e meccanismi molecolari, recettoriali e immunitari delle malattie demielinizzanti, degenerative e proliferative del sistema nervoso	Collaborator	0,00	not available
Italian Ministry of Health	NEUROMED, Pozzilli (IS)	2004-2006	Strategic Healthcare Project: BS2-Prevention, Early Diagnostics and Neoplastic Disease Control; BS2.6 Sub-project 6- Identification of molecular targets for the control of the neoplastic process	Collaborator	0,00	not available
Italian Ministry of Health	NEUROMED Research Unit Pozzilli (IS)	2003-2004	Caratterizzazione di potenziali bersagli biomolecolari nella terapia antitumorale delle neoplasie del sistema nervoso centrale	Collaborator	389.700,00	https://www.salute.gov.it/portale/fitosanitari/dettaglioContenutiFitosanitari.jsp?id=5728&area=fitosanitari&menu=vuoto

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: FRASCA	Last name at birth: Frasca
First Name: FRANCESCO	Gender: M
Title: Principal Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 24/01/1969	Place of Birth: Ragusa
Official H index (Scopus or Web of Science): 33.0	
Scopus Author Id: 6602706627	ORCID ID: 0000-0002-5556-3201
	RESEARCH ID: J-1332-2018

Contact address

Current organisation name: Ospedale Nesima Garibaldi Catania
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Endocrinology
Street: Via Pablo Neruda 3A
Postcode / Cedex: 95037
Phone: 00393929978081
Town: Catania
Phone 2: 3929978081

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Catania University, Faculty of Medicine	PhD	Endocrinological Sciences	1999	2003
Catania University, Faculty of Medicine	Specialization / Specializzazione	Endocrinology	1994	1998
Catania University, Faculty of Medicine	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1988	1993

Personal Statement:

Dr. Frasca has a long-lasting experience in the field of p53 family member in thyroid cancer progression. He is also a clinical endocrinologist who works at an institution with a long-standing expertise in thyroid cancer field and follows thousand patients with thyroid cancer. Previously, he also established a collaboration with the PI, Prof Fierabracci to isolate and characterize thyroid cancer stem cells. He will provide his expertise about the patient recruitment and sample collection and characterization of thyroid cancer. Moreover, he will collaborate for experimental design and data collection, interpretation and elaboration

Positions and honors

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Catania University/Ospedale Nesima Garibaldi, Catania	Endocrinology	Catania	Associate Professor in Endocrinology with clinical activity	2011	2023
University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA	Department of Internal Medicine	Ann Arbor, MI, USA	Visiting Scientist	2011	2011
Catania University	Dipartimento di Medicina Interna e Medicina-Specialistica, Endocrinologia	Catania	Researcher (definite contract)	2008	2010
Catania University	Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Endocrinologia	Catania	Assegnista di Ricerca	2001	2008
UCSD, La Jolla, CA	Department of Biology, Center for Molecular Genetics and the Cancer Center	La Jolla, CA	Visiting Scientist La Jolla, CA, Fellow Fondazione Italiana Ricerca sul Cancro (FIRC)	1999	2001
Stanford Medical Center, Palo Alto, CA	Department of Molecular Pharmacology	Palo Alto, CA	Research Fellow	1996	1996

Other awards and honors

Member Sc Soc: SIE from 1998, SIC (2001-8), ETA from 2001, Endocrine Society from 2001, AIT from 2007; Member Sci Comm: AIRC, Catania Stud Sect (2001-12), SIE (2004-7, 2018-21, didactic Comm from 2021); Direct Council Member: AIT (2012-6); Member Edit Comm Endocrinologo from 2006, Executive Comm ETA from 2019; Secretary/ Treasurer SIE (Sicily/Calabria) from 2020; Fellow Found G Alazio PA 1998; Fellow Am/It Cancer Found 2001, Ceresa Prize SIE 2003; P Koenig ETA Aw 2010; Patent T02015A000135

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PON Hippocrates	Distretto tecnologico Sicilia Micro e Nano Sistemi	2012-2014	Chip for biological analysis provided with wells having an improved shape, cartridge including the chip and method for manufacturing the chip to be applied to thyroid cancer diagnosis. Distretto tecnologico Sicilia Micro e Nano Sistemi. PON02_00355_2964193	Collaborator	15.351.575,20	ponrec.it
Italian Ministry of Health	Catania University	2010-2012	Insulin resistance and cancer: strategies of intervention involving the insulin receptor isoform A - CUP G71J12000830001	Collaborator	0,00	Italian Ministry of Health

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: LOMBARDI	Last name at birth:
First Name: ASSUNTA	Gender: F
Title: Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 11/12/1968	Place of Birth: Procida
Official H index (Scopus or Web of Science): 32.0	
Scopus Author Id: 16145503500	ORCID ID: 0009-0002-0553-1655
	RESEARCH ID: DCP-2605-2022
Contact address	
Current organisation name: Federico II University of Naples	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Biology	
Street: Complesso Monte Sant'Angelo Via Cinthia	
Postcode / Cedex: 80126	Town: Napoli
Phone: +393477720777	Phone 2: 0812535091

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Federico II University of Naples	PhD	Physiology	1993	1997
Federico II University of Naples	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biological Science	1987	1992

Personal Statement:

Individuation of molecular and cellular mechanisms involved in the energy and metabolic homeostasis in different physiological and pathological conditions including endocrine disorders
 Studies of the mechanisms influencing mitochondrial functionality and bioenergetics in physiological and pathological conditions with special reference to thyroid dysfunctional diseases

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Naples Federico II	Department of Biology	Naples	Full Professor	2022	2023
University of Naples Federico II	Department of Biology	Naples	Associate Professor	2014	2022
University of Naples Federico II	Department of Biology	Naples	Researcher	2002	2014
University of Naples Federico II	Department of General and Environmental Physiology Faculty of Science M.F.N	Naples	Research fellow	2001	2002
University of Naples Federico II	Department of General and Environmental Physiology Faculty of Science M.F.N	Naples	Post-doctoral fellow	1998	2000

Other awards and honors

Fellowship of the Institute National of the Research Agronomique. January 1999-April 1999

Award Beckam Coulter Award in Proteomics (BeCap Beckman) at the 1st Annual National Congress Italian Proteomic Association Proteomics: deciphering the phenotype", Pisa, Italy 2-4 July 2006 for the poster: ' 3,5,3'-Triiodo-L- Thyronine And Rat Liver Mitochondria Phenotype: A Proteomic Approach'

Grant						
Funded by institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
2002058717 Prin 2022 MIUR	Federico II University of Naples	2022	Molecular and endocrine mechanisms involved in metabolism regulation	Collaborator	200.000,00	https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2002&Filtro.Ateneo=%25&Filtro.Argomento=&Filtro.Cognome=goglia+
21 ₂ UNINA ₂ EPIG ₂ 071	Federico II University of Naples	2021	Peptide Nanoplatforms for Central Nervous System Pathologies	Collaborator	99.600,00	https://www.unina.it/ricerca/programma-starplus
KBADIPORG Finanziamento progetti di Ateneo Federico II 2020	Federico II University of Naples	2020	Ketone bodies and adipose organ functionality: interrelation between mitochondrial functionality, endoplasmic reticulum stress and endocrine function	Coordinator	20.000,00	https://www.ricerca.unina.it/wp-content/uploads/2022/07/FRA.2020_Line_a_b_finanziati_2021-03-31.pdf
20089SRS2X PRIN 2008 MIUR	Federico II University of Naples	2008	Metabolic Homeostasis: cellular and molecular mechanisms and physiopathological aspects related to lipid metabolism	Collaborator	103.896,00	https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2008&Filtro.Ateneo=%25&Filtro.Argomento=&Filtro.Cognome=goglia+

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù **Applicant/PI Coordinator:** FIERABRACCI ALESSANDRA

Funded by institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
2006051517 PRIN 2006-MIUR	Federico II University of Naples	2006	Adiposity and energy balance: endocrine factors, cellular mechanisms and physiopathological aspects	Collaborator	171.000,00	https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2006&Filtro.Ateneo=%25&Filtro.Argomento=&Filtro.Cognome=goglia
MM05C48114 PRIN 2004	Federico II University of Naples	2004	Cellular and molecular mechanisms involved in metabolic homeostasis: physiopathological aspects	Collaborator	191.000,00	https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2004&Filtro.Ateneo=%25&Filtro.Argomento=&Filtro.Cognome=goglia+



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Pampanini
First Name: Valentina

Last name at birth:
Gender: F

Title: Collaborator
Nationality: italiana
Date of birth: 25/03/1984

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: messina

Official H index (Scopus or Web of Science): 6.0

Scopus Author Id: 55175671400

ORCID ID: 0000-0002-8107-8015

RESEARCH ID: AAC-6380-2022

Contact address

Current organisation name: Ospedale pediatrico Bambino Gesù

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Immunology, infectivology and rheumatology

Street: piazza Sant'Onofrio 4

Postcode / Cedex: 00165

Phone: +393385915504

Town: Roma

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Karolinska Institutet and University Hospital, Stockholm, Sweden	PhD	Paediatrics	2014	2019
University of Rome Tor Vergata/ Children's Hospital Bambino Gesù, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Paediatrics	2008	2014
University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2002	2008

Personal Statement:

I am a pediatrician, currently working at the Endocrinology and Diabetology Unit of Bambino Gesù Children's Hospital. After the residency in Pediatrics, completed in 2014, I performed a 4-years PhD at Karolinska Institutet focused on fertility preservation in children with onco-haematological diseases. My role in the current project will encompass clinical management and data collection of patients with thyroid cancer

Positions and honors

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Children's Hospital Bambino Gesù, Rome, Italy	Diabetology Unit	Rome, Italy	Contratto Libero Professionale (CLP)	2020	2023
Karolinska institutet and University Hospital, Stockholm, Sweden	Childhood Oncology Unit, Department of Women's and Children's Health	Stockholm, Sweden	Research Fellow	2014	2020

Other awards and honors

Paediatric Base Life Support executor 2013
 SIEDP 2012, Perugia, 22-24 Nov Speaker The new neonatal growth charts
 SIEDP 2013, Bari, 21-23 Nov Speaker IGF-I and IGF-II are associated with NAFLD progression in obese children
 Serono Sympo Int Found Advanced on diagnosis and treatment of growth disorder, Istanbul, 10 May 2014. Speaker
 ISFP, Brussels, 16-17 Jan 2015 Speaker Intrauterine growth restriction affects postnatal ovarian maturation in the rat
 ESPE 2016, Paris, 10-12 Sept Speaker

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	none	none	Collaborator	0,00	not available

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Bosso	Last name at birth:
First Name: Andrea	Gender: M
Title: Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 17/03/1989	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 7.0	
Scopus Author Id: 56801129500	ORCID ID: 0000-0003-2360-300X
	RESEARCH ID: AEW-9996-2022
Contact address	

Current organisation name: Federico II University of Naples
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Biology
Street: Via Vicinale Cupa Cintia, 26, 80126 Napoli NA
Postcode / Cedex: 80126
Phone: +393338036795
Town: Napoli
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Federico II University of Naples	Specialization / Specializzazione	Nutrition Science	2019	2019
Federico II University of Naples	PhD	Biology	2014	2018
Federico II University of Naples- Centro Linguistico di Ateneo (CLA)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Cambridge English Entry Level Certificate in ESOL International (B1)	2017	2017
Federico II University of Naples	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biology (Magna cum laude)	2012	2014
Federico II University of Naples	Bachelor Degree / Laurea Triennale	General and Applied Biology (Magna cum Laude)	2008	2012

Personal Statement:

Dr Andrea Bosso has experience in the study of bioactive peptides. He will study the molecular mechanisms by which Pep3 and its derivatives exert their biological action. Together with the members of the PI unit (UO1) and the CNR-IBBC Unit (UO2), he will be responsible for optimizing the dosages and delivery systems of the peptides

Positions and honors

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Federico II University of Naples	Department of Biology	Naples	RTD-A	2022	2023
National Research Council (CNR)	IBBC	Naples	Research Fellow	2021	2022
Federico II University of Naples	Chemistry Department	Naples	Research Fellow	2019	2020
Federico II University of Naples	CeSMA	Naples	Research Fellow	2018	2019
Federico II University of Naples	Department of Biology	Naples	PhD student	2014	2018

Other awards and honors

2017 Inv speaker at 7th IMAP 2017, Copenhagen, GVF27: a cryptic host defence peptide from a human putative dehydrogenase; 2018 Winner res fellow CeSMA (Unina) in Analysis of the antimicrobial potential of bioactive molecules; 2019 Winner res fellow Chem Dept (Unina) in Expression, purification and characterization of oncogenic eukaryotic proteins involved in interaction with eukaryotic glycans; 2020 Winner res fellow IBBC (CNR-Italy) in Test of PLL in wound healing experiments in vitro/in vivo

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Finanziamento della Ricerca di Ateneo (FRA)	Federico II University of Naples	2020	Evolutionary genetics of sex determination and control genetic methods in invasive alien species that damage fruit in order to improve agriculture	Collaborator	40.000,00	http://www.unina.it/ricerca/finanziamento-ricerca-ateneo
Fondazione Fibrosi Cistica (FFC)	Federico II University of Naples	2017	Pre-clinical effectiveness of three human cryptic anti-biofilm peptides (GVF27, HVA36 and IMY47): efficacy against lung pathogens and studies	Collaborator	26.000,00	https://www.fibrosiscisticaricerca.it/progetto/ffc-16-2017-analisi-preclinica-di-tre-peptidi-antibiofilm-di-origine-umana-gvf27-hva36-e-imy47-efficacia-contro-patogeni-polmonari-e-studi-in-vivo-su-modelli-animali/

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

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

Last Name: Romano	Last name at birth:
First Name: Antonella	Gender: F
Title: Additional collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 23/05/1987	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 7.0	
Scopus Author Id: 56912841500	ORCID ID: 0000-0003-1518-6648
	RESEARCH ID: GSE-2766-2022
Contact address	

Current organisation name: Federico II University of Naples

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Biology

Street: Via Emanuele Gianturco 31/C

Postcode / Cedex: 80146

Phone:+393277793257

Town: Napoli

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Federico II University of Naples	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology (Magna cum laude)	2010	2012
Federico II University of Naples	Bachelor Degree / Laurea Triennale	General and applied biology (Magna cum laude)	2006	2010

Personal Statement:

Dr. Antonella Romano has experience in molecular biology and cell biology, she will take care of PBMCs cultures, extraction of proteins and nucleic acids, signal transduction analysis by flow cytometry, western blot and PCR, T cell subtype characterization, cell activation and proliferation

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Salerno University, Salerno	Medicine, Surgery and Dentistry Department	Salerno	Research Fellow	2018	2020
Federico II University of Naples	Biology Department	Naples	PhD Student	2014	2017
Federico II University of Naples	Departmnet of Biology	Naples	Research Fellow	2013	2014

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Other awards and honors

The article Mechanism of retinoic acid-induced transcription: histone code, DNA oxidation and formation of chromatin loops. *Nucleic Acids Res.* 2015 Jan 1;42(17):11040-55. doi: 10.1093/nar/gku823. Epub 2014 Sept 12. was chosen by the Editors as NAR Breakthrough article

Grant						
Funded by institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	none	none	Collaborator	0,00	none

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

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

Last Name: ZUCHEGNA	Last name at birth: Zuchegna
First Name: CANDIDA	Gender: F

Title: Additional collaborator
Nationality: Italiana
Date of birth: 11/07/1985
Official H index (Scopus or Web of Science): 9.0
Scopus Author Id: 37103129500 **ORCID ID:** 0000-0002-8494-8602 **RESEARCH ID:** GDZ-5869-2022

Contact address

Current organisation name: Ospedale Nesima Garibaldi Catania
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Endocrinology
Street: Via Portanova 43
Postcode / Cedex: 86080 **Town:** Montenero Val Cocchiara
Phone: +393334266458 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Federico II University of Naples	PhD	Molecular Pathology and Physiopathology	2011	2014
University of Molise, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological Sciences (Magna cum laude)	2007	2010
Federico II University of Naples	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological Sciences and Technologies (Magna cum laude)	2004	2007

Personal Statement:

Dr. Candida Zuchegna has experience in molecular biology and cell biology, she will take care of the tumor cells cultures, PBMCs/tumor cells co-cultures, extraction of proteins and nucleic acids, signal transduction analysis by western blot and PCR, cell survival, cell cycle and apoptosis studies at the UO4 in Catania in collaboration with the participating Units UO1 and UO2

Positions and honors

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea
 NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Federico II University of Naples	General Pathology Laboratory	Naples	Researcher	2016	2021
Federico II University of Naples	General Pathology Laboratory	Naples	Research fellow	2015	2016
Federico II University of Naples	Biology Department	Naples	Research Fellow	2014	2015
Federico II University of Naples	Department of Cellular and Molecular Biology and Pathology	Naples	PhD student	2011	2014

Other awards and honors

2014. The article Mechanism of retinoic acid-induced transcription: histone code, DNA oxidation and formation of chromatin loops. Nucleic Acids Res. 2015 Jan 1;42(17):11040-55. doi: 10.1093/nar/gku823. Epub 2014 Sep 12. was chosen by the Editors as NAR Breakthrough article
 2016: Res fellow at Salerno Univ, Informatics Dept, Salerno
 2015-6: Post-Doct Feilow Fond Umberto Veronesi for oncology
 2014-2015: Fellow Biology Dept, Federico II Univ of Naples

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	none	nono	Collaborator	0,00	not available

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pampanini Valentina	Comparison of two advanced hybrid closed loop in a pediatric population with type 1 diabetes: a real-life observational study	Article	959-964	59	2022	10.1007/s00592-022-01886-z	35451679	5	O
Pampanini Valentina	Fertility Preservation for Prepubertal Patients at Risk of Infertility: Present Status and Future Perspectives	Article	599-608	93	2021	10.1159/000516087	33887724	8	F
Romano Antonella	Estrogen induces selective transcription of caveolin1 variants in human breast cancer through estrogen responsive element-dependent mechanisms	Article	1-15	21	2020	10.3390/ijms21175989	32825330	5	F
PORCELLINI ANTONIO	T1D progression is associated with loss of CD3+CD56+ regulatory T cells that control CD8+ T cell effector functions	Letter with Data	142-152	2	2020	10.1038/s42255-020-0173-1	32500117	10	O
PORCELLINI ANTONIO	The DEL-1/beta 3 integrin axis promotes regulatory T cell responses during inflammation resolution	Article	6261-6277	130	2020	10.1172/JCI137530	32817592	13	O
Pampanini Valentina	Impact of first-line cancer treatment on the follicle quality in cryopreserved ovarian samples from girls and young women	Article	1674-1685	34	2019	10.1093/humrep/dez125	31411325	11	F
Romano Antonella	RNA Stabilizes Transcription-Dependent Chromatin Loops Induced By Nuclear Hormones	Article	NOT_FO UND	9	2019	10.1038/s41598-019-40123-6	30850627	7	O
Romano Antonella	DNA damage signatures in peripheral blood cells as biomarkers in prodromal huntington disease	Article	296-301	85	2019	10.1002/ana.25393	30549309	16	O
ZUCHEGNA CANDIDA	An immunometabolic pathomechanism for chronic obstructive pulmonary disease	Article	15625-15634	116	2019	10.1073/pnas.1906303116	31308239	15	O
Bosso Andrea	Novei bioactive peptides from PD-L1/2, a type 1 ribosome inactivating protein from Phytolacca dioica L. Evaluation of their antimicrobial properties and anti-biofilm activities	Article	1425-1435	1860	2018	10.1016/j.bbammem.2018.04.010	29684330	15	O

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù **Applicant/PI Coordinator:** FIERABRACCI ALESSANDRA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Bosso Andrea	Identification of Novel Cryptic Multifunctional Antimicrobial Peptides from the Human Stomach Enabled by a Computational-Experimental Platform	Article	2105-2115	7	2018	10.1021/acssynbio.8b00084	30124040	14	O
Bosso Andrea	Oxidative stress causes enhanced secretion of YB-1 protein that restrains proliferation of receiving cells	Article	NOT_FO UND	9	2018	10.3390/genes9100513	30360431	20	O
LOMBARDI ASSUNTA	Effect of iodothyronines on thermogenesis: Focus on brown adipose tissue	Review	NOT_FO UND	9	2018	10.3389/fendo.2018.00254	29875734	22	L
Bosso Andrea	Novel human bioactive peptides identified in Apolipoprotein B: Evaluation of their therapeutic potential	Article	34-50	130	2017	10.1016/j.bcp.2017.01.009	28131846	22	O
Bosso Andrea	A new cryptic host defense peptide identified in human 11-hydroxysteroid dehydrogenase-1 beta-like: from in silico identification to experimental evidence	Article	2342-2353	1861	2017	10.1016/j.bbagen.2017.04.009	28454736	4	F
LOMBARDI ASSUNTA	Both 3,5-diiodo-L-thyronine and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine prevent short-term hepatic lipid accumulation via distinct mechanisms in rats being fed a high-fat diet	Article	Article N° 706	8	2017	10.3389/fphys.2017.00706	28959215	19	O
FRASCA FRANCESCO	Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer	Review	Article N° 312	8	2017	10.3389/fendo.2017.00312	29209273	38	O
FRASCA FRANCESCO	Insulin receptor isoforms in physiology and disease: An updated view	Article	379-431	38	2017	10.1210/er.2017-00073	28973479	181	O
MORETTI FABIOLA	Intake of Boron, Cadmium, and Molybdenum enhances rat thyroid cell transformation	Article	NOT_FO UND	36	2017	10.1186/s13046-017-0543-z	28577555	14	L
MORETTI FABIOLA	The mTOR and PP2A Pathways Regulate PHD2 Phosphorylation to Fine-Tune HIF1? Levels and Colorectal Cancer Cell Survival under Hypoxia	Article	1699-1712	18	2017	10.1016/j.celrep.2017.01.051	28199842	74	O
Romano Antonella	DNA damage and Repair Modify DNA methylation and Chromatin Domain of the Targeted Locus: Mechanism of allele methylation polymorphism	Article	NOT_FO UND	6	2016	10.1038/srep33222	27629060	43	O

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù **Applicant/PI Coordinator:** FIERABRACCI ALESSANDRA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
PORCELLINI ANTONIO	The Proteomic Landscape of Human Ex Vivo Regulatory and Conventional T Cells Reveals Specific Metabolic Requirements	Article	712	44	2016	10.1016/j.immuni.2016.01.028	26885861	124	O
MORETTI FABIOLA	Peptides and peptidomimetics in the p53/MDM2/MDM4 circuitry - a patent review	Review	1417-1429	26	2016	10.1080/13543776.2017.1233179	27603098	13	L
MORETTI FABIOLA	MDM4/HIPK2/p53 cytoplasmic assembly uncovers coordinated repression of molecules with anti-apoptotic activity during early DNA damage response	Article	228-240	35	2016	10.1038/onc.2015.76	25961923	22	L
Bizzarri Carla	Water balance and 'salt wasting' in the first year of life: The role of aldosterone-signaling defects	Review	143-153	86	2016	10.1159/000449057	27598420	21	F
Pampanini Valentina	Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood	Article	323-330	84	2015	10.1159/000439590	26393500	20	F
ZUCHEGNA CANDIDA	Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants	Article	1174-1184	16	2015	10.1038/ni.3269	26414764	229	O
LOMBARDI ASSUNTA	3,5-diiodo-L-thyronine activates brown adipose tissue thermogenesis in hypothyroid rats	Article	NOT_FO UND	10	2015	10.1371/journal.pone.0116498	25658324	26	F
LOMBARDI ASSUNTA	Regulation of skeletal muscle mitochondrial activity by thyroid hormones: Focus on the "old" triiodothyronine and the "emerging" 3,5-diiodothyronine	Review	NOT_FO UND	6	2015	10.3389/fphys.2015.00237	26347660	30	F
LOMBARDI ASSUNTA	Mitochondrial uncoupling proteins and energy metabolism	Review	36	6	2015	10.3389/fphys.2015.00036	25713540	181	L
FRASCA FRANCESCO	Thyrospheres from normal or malignant thyroid tissue have different biological, functional, and genetic features	Article	E1168- E1178	100	2015	10.1210/jc.2014-4163	26151334	16	L
MORETTI FABIOLA	Targeting the MDM2/MDM4 interaction interface as a promising approach for p53 reactivation therapy	Article	4560- 4572	75	2015	10.1158/0008-5472.CAN-15-0439	26359458	29	L
Bizzarri Carla	Glucose tolerance affects pubertal growth and final height of children with cystic fibrosis	Article	144-149	50	2015	10.1002/ppul.23042	24678051	22	F

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù

Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Bizzarri Carla	Early and progressive insulin resistance in young, non-obese cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation	Article	1650-1655	62	2015	10.1002/psc.25603	26017459	34	F
Bizzarri Carla	Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood	Review	232-241	83	2015	10.1159/000369802	25659607	46	F
ZUCHEGNA CANDIDA	Targeted DNA methylation by homology-directed repair in mammalian cells. Transcription reshapes methylation on the repaired gene	Article	804-821	42	2014	10.1093/nar/gkt920	24137009	34	O
ZUCHEGNA CANDIDA	The p85 regulatory subunit of PI3K mediates cAMP-PKA and insulin biological effects on MCF-7 cell growth and motility	Article	NOT_FO UND	2014	2014	10.1155/2014/565839	25114970	22	O
ZUCHEGNA CANDIDA	Mechanism of retinoic acid-induced transcription: Histone code, DNA oxidation and formation of chromatin loops	Article	11040-11055	42	2014	10.1093/nar/gku823	25217584	37	F
PORCELLINI ANTONIO	Regulatory T cell proliferative potential is impaired in human autoimmune disease	Article	69-74	20	2014	10.1038/nm.3411	24317118	140	O
Bizzarri Carla	The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life	Article	433-439	99	2014	10.1210/jc.2013-3292	24297793	45	F
FRASCA FRANCESCO	Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients	Review	808-815	23	2013	10.1016/j.numecd.2013.05.006	23932729	62	O
FRASCA FRANCESCO	Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors	Review	NOT_FO UND	2013	2013	10.1155/2013/965212	23737785	887	O
PORCELLINI ANTONIO	Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and adiponectin in patients with type 2 diabetes before and after intravitreal bevacizumab injection	Article	50-54	110	2013	10.1016/j.exer.2013.02.004	23454098	21	L

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

** Autocertificated

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

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?	Yes
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

Sent date: 11/07/2023 09.54

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

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

4 - Call-specific questions

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

5 - Description Project

Summary description

Current immune checkpoint inhibitors cause a powerful anti-tumor response by stimulating the activity of effector T cells (Teff). However, they can cause autoimmunity over time by reducing regulatory T cells (Treg). These side effects can be of

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

relevance for those tumors that are associated with autoimmune diseases, such as thyroid cancer. The reactivation of p53, a well-known tumor suppressor, is a favorable target for anticancer strategy and for autoimmunity therapy. Recently, we showed that p53 reactivation by the MDM2/MDM4 heterodimer inhibitor, Pep3, reduces tumor growth and enhances the anticancer immune response without favoring the progression of autoimmunity. We propose to i) validate these data in a large cohort of patients, ii) define the molecular pathways underlying this activity, iii) analyze the factors that may affect this therapy efficacy. The goal is to provide a novel potential targeting treatment with immunotherapeutic properties for cancer with wild-type p53.

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

Reactivation of p53 is known to perform various oncosuppressive functions and to modulate inflammation. Recent novel strategies of p53 reactivation are based on the interference with the p53 inhibitor MDM2/MDM4 heterodimer. These strategies, constituted by short peptides specific to human protein MDM2, have demonstrated pro-apoptotic in vitro and in vivo anticancer activity with reduced toxicity towards healthy tissue (PMID26359458). Lately, we demonstrated that on human PBMCs from patients with thyroid cancer, these peptides increase Teff/Treg ratio favoring an anti-cancer immune response. Of note, these peptides cause a parallel reduction in the frequency of CD8+ and CD4+ activated Teff cells, which represents a protective condition against the progression of the autoimmune process (PMID34539667). Accordingly, preliminary data indicate that Pep3 activates a specific subset of immune genes in PBMCs (Figure 1).

Description and distribution of activities of each operating unit

Unit UO1 (OPBG) and UO4 (Osp. Catania) will provide the tumor and normal biological samples from patients and healthy donors. They will collect and manage all patients' features and individual data in a pseudonymization way and according to the present privacy regulation law. In addition, they will provide characterization of individual samples. UO1, UO2 (CNR), and UO3 (Univ Napoli) will perform the molecular analysis of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and tumor samples. Particularly, UO1 will be responsible for the analysis of PBMCs with peptides and modifying factors according to an established protocol (34539667). This Unit will also characterize PBMCs secretome in collaboration with UO2. UO2 will prepare nanoparticles with enclosed peptides and provide them to UO1 and UO3. This Unit will also be responsible for the experiments with ex vivo patient-derived organotypic tumor spheroids (29101162, 26151334) (see AIM 2) and, according to the results of UO2 and UO3, will adjust immune system modulation in the cell culture. Finally, UO1 will be responsible for coordinating the work of all units and promoting regular meetings to exchange results and ideas and progressing the project according to the described aims.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Validation of Peptide effects in a large cohort of patients (Unit OPBG, Catania)
Preliminary data from the PI's group indicate that the p53-reactivator Pep3 mediates p53 reactivation in PBMC of patients with thyroid cancer and autoimmune thyroiditis, increasing the Teff/Treg ratio and reducing the activated Teff (34539667). Therefore, it raises an antitumor effect that does not predispose to autoimmunity (34539667). We will proceed to validate these data in a large cohort of PBMCs from patients with cancer. Primarily, we will consider two types of solid cancer, characterized by a predominant wild-type (wt) p53 status: 1) thyroid carcinoma that frequently occurs in association with thyroid autoimmunity; 2) sarcoma whose development has been associated with alteration of the MDM2/MDM4 genes (18922973, 23303139). As control, a comparable number of healthy subjects paired by gender and age will be used. PBMCs will be collected by the two Units coordinated by Proff. Fierabracci and Frasca (UO1 and UO4), following approval from the respective Institutional Ethical Committees. At least 30 samples of PBMCs from papillary thyroid tumors from paediatric and adult patients and 20 for sarcoma will be collected. All clinical data will be recorded in a pseudonymization way. UO1 and 4 will perform extraction of proteins and nucleic acids from primary cultures of PBMCs and patient-derived organotypic tumor spheroid as primary characterization of individual samples. Aliquots of PBMCs will be supplied to the different units for carrying out the experiments described in Aim 2 and 3. To this purpose, PBMCs will be treated with the

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA</p>

previously tested Pep3 or a new modified peptide recently developed in UO2 (CNR). Moreover, treatment with a novel formulation based on peptides enclosed in nanoparticles will be tested. As control, Scramble peptides will be used. PBMCs will be stimulated by Dynabeads Human T-activator CD3/CD28 according to the protocol already developed by UO1 (34539667, 31995625). Subsequent FACS analysis will be used to characterize subpopulation types. The culture supernatant will be collected for further cytokine analysis (see Aim 2).

Specific aim 2

Define the molecular pathways underlying Pep3 activity on PBMCs (Unit OPBG, CNR, Napoli, Catania)

The molecular mechanisms underlying Pep3 activity on different human immune target cells (T cells, natural killer cells, neutrophils, macrophages, and monocytes) remain unclear. Indeed, the transcriptional program elicited by p53 differs depending on the cell type, activation status of the cells, and the microenvironment. Therefore, this Aim is to study the consequences of p53 restoration by Pep3/derivatives and the antitumor and immune effects on the different immune cell subtypes.

UO3 will study the effects of Pep3 treatment (or its variants) on total PBMCs obtained from patients or healthy donors as described in Aim1 and in vitro generated Treg cells (iTreg). It will study 1) activation of total PBMCs exposed to Pep3 in horizontal co-culture with thyroid or sarcoma tumor cell lines. Furthermore, it will study the effects of Pep3 treatment on the generation and inhibitory activity of iTreg cells. Lymphocyte activation will be induced using HuLA assay, an antigen recall assay, similar in many respects to the in vivo T-cell-dependent antibody response (TDAR) in that cooperation of multiple immune cell types is needed to produce responses. Flow cytometry will be used to assess which lymphocyte subsets are undergoing proliferation in the HuLA assay. Evaluation of human T cell activation will also be done by real-time metabolic flux analysis: metabolic profile will be evaluated in PBMCs stimulated anti-CD3/CD28 with or without Pep3. ECAR and OCR will be measured with an XFe-96 Analyzer (Seahorse Bioscience). In collaboration with UO2 and UO3, the expression pattern of genes (targets of p53 or involved in immune response) will be evaluated by Real-Time PCR technique. Genes involved in the immune response such as FOXP3, IFN-g, NF-KB1, STAT3, TLR-2, TLR-3, TLR-4, IRF5, IRF9, CXCL1, CSF1, CD43, GAT3, PD1, PDL1, DD1a, IL-6, IL-15, IL-1 β , IL-10, IL-17A and in the cell growth arrest such as p21, CDK2, CDK4, PIG-3, PLK-1 will be analyzed in response to Pep3/derivatives. Western blot analysis will be used to study the post-translational modifications (phosphorylations, ubiquitination) of the proteins involved in the pathways indicated above (cell proliferation, survival, differentiation/activation).

iTreg cells will be generated by stimulating T CD4 cells purified from PBMCs by Ficoll-Hypaque followed by negative selection with a human CD4+CD25+ T cell kit; stimulation will be performed in the presence or absence of Pep3 and/or other stimuli (see AIM 3). Stimulated T cells will be selected by flow cytometry based on their cell surface expression of CD25 with a BD FACSJazz instrument. The assessment of iTreg cell suppression activity will be performed by measuring CD4+ T cell proliferation with the fluorescent dye CFSE. CFSE+CD4+ T cells will be stimulated with microbeads coated with mAb to CD3 plus mAb to CD28 alone or with different numbers of iTreg cells obtained in the presence or absence of Pep3, as described above.

All experiments will be performed, where possible, by culturing the cells in a culture medium supplemented with autologous sera. Moreover, peptides will be tested using ex vivo patient-derived organotypic tumor spheroids (MDOTS/PDOTS), a system that incorporates features of the tumor microenvironment and models the dynamic response to the immune system (29101162). Indeed, these systems retain autologous lymphoid and myeloid cell populations and respond to therapy in short-term three-dimensional microfluidic culture (29101162). These experiments will be in charge of UO2, who has matured a good experience with spheroid systems. Overall this AIM should allow to define the molecular portrait that is responsible for the specific PBMCs response to Pep3/derivatives and help to define their functional interaction and integration with tumor cells using the innovative platform of ex vivo patient-derived organotypic tumor spheroids.

Specific aim 3

Analysis of the factors that may affect the Pep efficacy (Unit OPBG, CNR, Napoli)

Recent data demonstrate that cancer therapy is strongly affected by various environmental factors. In this project, we will

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

focus on two of these factors: microbiota and gender/sex hormones.

Microbiota composition is acquiring a relevant role in cancer development and therapy, also by considering p53 activity (28753429,31765243,37174049). Recent data from the literature demonstrate that some bacteria strains (i.e. *Fusobacterium nucleatum*) are enriched in some human tumors and promote chemoresistance also by antagonizing wt-p53 function (28753429).

Sex profoundly affects cancer incidence and susceptibility to therapy, with sex hormones highly contributing to this disparity. Various studies and omics data indicate a relationship between sex and the oncosuppressor p53 circuitry, including its regulators MDM2 and MDM4, both in hormone-dependent and independent cancer (34307167). Of note, this factor relates to the PNRR interventional line (1.6.2 'Integrazione della dimensione di genere nelle attività di ricerca e innovazione nei campi in cui è appropriato').

The experiments of this Aim will be performed by co-treatments of cell cultures with these factors in the presence of Pep3/derivatives.

For microbiota, we will collect the growth medium of selected anaerobic bacteria strains and treat both PBMCs and spheroid tumor cell lines with the conditioned medium in the presence or absence of peptides (the CNR Unit has already set up the microbiological assays for growth and analysis of some bacteria strains). The possibility of introducing other bacteria strains will be evaluated based on literature and/or clinical data.

To analyze the role of gender/sex hormones, we will perform the following experiments:

- 1) Separate analysis of female and male cohorts of PBMCs. Particularly, since PBMCs will be normally cultured in the presence of autologous serum, it will be exploited the PBMC response in the presence of the opposite gender serum.
- 2) Cell growth with medium deprived of steroid hormones and reintroduced with different hormone doses. Given the increased incidence of thyroid tumors in the female gender, we will focus on estrogen hormones.
- 3) Finally, these factors will be analysed in the culture of organotypic tumor spheroids (see Aim 2).

The comparison of data from pediatric samples (before juvenile development) with those from adolescent and adult patients will give further clues about the genetic and hormone-dependent interference with Pep3 activity.

Overall, this Aim will allow to define the contribution of these factors on the antitumor and immunomodulatory activity of Pep3 and derivatives, allowing a more precise tailoring for the application of this potential drug.

Experimental design aim 1

After authorization for clinical experimentation by the institutional ethical committee (at Children's Hospital Bambino Gesù, OPBG and Garibaldi Nesima Hospital, GNH), 30 samples of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with papillary thyroid tumors (PT) and 20 from patients with sarcoma (SC) will be collected over a period of 18 months. It is expected to collect 20 samples from adult (Unit 4) and 10 samples from pediatric PT (Unit 1). Sarcoma will be collected by Unit 1 in the same time frame. Exclusion criteria for patients will be previous radiotherapy in the case of thyroid cancer patients or any eventual onco/immunotherapy treatment for sarcoma patients. The control group of healthy donors (HD) matched by age and sex, will be recruited from the OPBG and GNH. The exclusion criteria for healthy donors will be previous history of autoimmune disease or cancer, and the presence of circulating autoantibodies (AAbs). PBMCs will be isolated according to the established protocols (34539667) from Unit 1 and Unit 4 and will be immediately frozen in liquid nitrogen in aliquots of 15×10^6 to the 6 cells, the amount required to set up 10 experimental conditions (1.5×10^6 to the 6 cells/well).

Tumor samples from the same patient will be collected whenever possible. Human tumor samples will be collected for patients-derived organotypic tumor spheroids (PDOTS) generation, profiling, and culture. Units 1 and 2 (CNR) will receive fresh tumor specimens in media (DMEM) on ice within 24 hours from collection. Samples will be minced in cell dishes on ice and then resuspended in media (DMEM or RPMI) with 10% FBS, 15mM HEPES, and 100 U/mL collagenase type IV. After collagenase digestion, samples will be resuspended in growth medium and red blood cells (RBC) will be removed

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

using RBC lysis buffer. Subsequently, samples will be resuspended in fresh medium at 37°C until spheroids formation. At this point, we will pursue two different approaches depending on the amount of sample available:

- 1) Spheroids will be transferred and maintained in ultra-low attachment plates at 37°C and treated globally with Pep3.
 - 2) Spheroids will be filtered over 100-um, 70-um, and 40-um filters to separate spheroids fractions with different diameters. The fraction containing 40-100um spheroids will be injected into the center gel region of a passive 3-D microfluidic culture device (3D Cell Culture Chip, Merck). This device allows the miniaturization of chemical and biological assays with control and manipulation of micro environments and fluid. Collagen hydrogels containing PDOTS will be treated with Pep3 and/or autologous serum and/or different T cell-derived fractions (see experimental design 2).
- An aliquot of whole blood sample and tumor sample will be used to extract DNA, RNA, and proteins and stored for subsequent characterization. Particularly, all DNA samples will be characterized for the presence of the p53 codon 72 polymorphism, a polymorphism that affects p53-proapoptotic activity and therefore may influence Pep3 efficacy.

Experimental design aim 2

We will evaluate the frequency, differentiation status, and activation profile of T lymphocytes in PBMCs from PT or SC patients and in HD following Pep3 pre-treatment for 24 hours, compared to scramble peptide and vehicle as control (CTR) (34539667). Preliminary data from Unit 3 indicate that a Pep3-derivative encapsulated in nanoparticles is the most effective compound on tumor cell lines, in terms of effective dose, distribution, and bioavailability. Therefore, after an initial pilot study to ascertain these data on T cell differentiation (34539667), the best performer compound will be used in all subsequent studies (indicated as Pep3 for convenience in the following).

Task 1

T cells characterization (UO1, UO3): PBMCs will be stained with a panel of fluorochrome-conjugated monoclonal antibodies (mAbs) targeting CD45, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CCR7, CD69, CD25, PD-1, to distinguish naïve (CD45RA+CCR7+) and memory (CD45RA-CCR7-) phenotypes of CD4+ and CD8+ T cells and evaluate their basal activation profile. Forkhead box P3 (FoxP3) intracellular staining will estimate percentages of Treg to get the T_{eff}/Treg ratio. To assess T cell activation upon T cell receptor (TCR) stimulation, PBMCs will be cultured with Dynabeads human T cell activator anti-CD3/CD28 at a bead-to-cell ratio of 1:50 (34539667,31995625).

T cells response modulation by Pep3 (UO1, UO2, UO3):

- 1) Cytokine production: PBMCs will be stimulated with anti-CD3/CD28 beads and the supernatant collected to measure the release of pro/anti-inflammatory cytokines (e.g. IL-2; IL-4; IL-6; IL-10; IL-17; IFN-g; TNF-a).
 - 2) CD8+ T cell cytotoxicity: the CD8+ T cell subset will be cultured in the presence of cytokine cocktails (including IL-2, IL7, and IL-15) to prime the cells. Subsequently, CD8+ T lymphocytes will be stained with CD107a/LAMP-1 and cultured for 4 hours in the presence or absence of anti-CD3/CD28 beads, with the addition of brefeldin-A in the last 3 hours to prevent the release of molecules in the cell culture medium.
 - 3) NK cell cytotoxicity: magnetically isolated NK cells will be co-cultured at different cell-to-cell ratios for 4 hours with thyroid or sarcoma tumor cell lines and stained with CD107a/LAMP-1, with the addition of brefeldin-A in the last 3 hours. Next, both CD8+ T and NK cells will be stained with specific mAbs against granzyme B, granzyme K and IFN-g in order to evaluate their cytotoxic potential by FACSg
 - 4) Gene expression of p53-target genes involved in cell response and immune response (as mentioned in the preliminary data), will be evaluated by RT-PCR in basal conditions and activated T cells.
 - 5) Metabolic profile of T cells in the presence of anti-CD3/CD28 MicroBeads. RT measurement of extracellular acidification and oxygen consumption rates will be performed using Seahorse XFe96 Analyzer (Agilent Technologies).
- Assessment of Treg suppressive activity (UO1, UO3): Since these cells are the most relevant in terms of tumor response and autoimmunity, iTreg from total CD4+ (Tconv) purified with a CD4+CD25+ T cell kit will be evaluated in a subgroup of adult PBMC samples (at least 5 patients and 5 controls) in co-culture with tumor cell lines, following CD3/CD28 activation in the presence of 50 U/mL of human IL-2 and 1 ng/mL of human TGF-β1. Cells will be then stained with FITC-conjugated

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

anti-human CD4 and PE-anti-CD25 and sorted by flow cytometry (FACS) based on CD25 expression with a BD FACSJazz. iTreg suppressive ability will be measured through CFSE dilution in a T cell-proliferation assay. In addition, the possibility to perform transcriptome analysis of these cells following treatment will be pursued.

Task 2

Test of Pep3 on PDOTS: PDOTS will be treated with Pep3, for at least 7 days or if possible for a more prolonged time. At the end of the treatment, the spheroids will be paraformaldehyde (PFA) included and analysed by immunohistochemistry (IHC) for tumor cell response and T-cell population characterization.

Experimental design aim 3

Within this task (UO1, UO2, UO3), we aim to establish the interference of one species of microbiota (*Fusobacterium nucleatum*) and estrogen hormones on the activity of tumor cells within their integral microenvironment as occurring in PDOTS and estrogen on T cell populations.

Test of *Fusobacterium nucleatum*

Based on the results of previous experiments, the data with the most affected PBMC populations will be repeated in the presence of *Fusobacterium nucleatum* (FN). FN (ATCC 25586) will be cultured in Columbia blood agar supplemented with 5 mg/mL haemin, 5% defibrinated sheep blood and 1 mg/mL vitamin K1 and/or brain heart infusion broth supplemented with 1 mg/mL hemin and 1 mg/mL menadione at 37°C under anaerobic condition. This strain will be characterized by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization in collaboration with Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome and its growth will be monitored by measuring optical density at 600 nm and isolated colonies counting.

To establish bacteria and cells co-culture, FN will be grown to mid-exponential phase and inoculated in cells previously seeded at a multiplicity of infection to be determined for 1 hour. Then the cells will be resuspended in fresh medium at 37°C until spheroids formation and Pep3 efficacy will be re-evaluated. To remove extracellular bacteria, the co-cultures will be treated with gentamicin and meronidazole for 1 hour.

Test of sex hormones

Data from the literature and UO2, have evidenced the relevance of estrogen hormones on the p53 pathway and its related regulators, MDM4 and MDM2. Moreover, thyroid cancer is more abundant in females compared to males. Based on this data, we will focus on estrogen hormones. For cell viability and cell death assays, cells will be seeded in media deprived of estrogen-like compounds (without phenol red, and with 10% Charcoal dextran treated FBS) and grown for 48 hours in this medium. Cells will be then treated with 1nM 17 β -estradiol for 24 hours and data will be acquired. To further confirm the nuclear activity of hormones, cells will be pre-treated with ICI (Fulvestrant) for 48 hours. Since ICI leads estrogen receptor alpha and beta to degradation, it is used as a control of estrogen receptor-mediated activity.

Picture to support preliminary data

Preliminary data.pdf

Hypothesis and significance

Carcinomas are able to evade the immune system by suppressing the activity of T eff CD4+ and CD8+ through increased Treg FOXP3+ (32721551). Among the current immunotherapies, MoAbs to immune checkpoints (CTLA-4, PD1/PDL1) cause powerful antitumor T-cell activity but also autoimmune side effects (34430146,28689073,24084773). Furthermore, cancer immunotherapy requires a personalized approach in human models such as thyroid cancer, one of the objects of this study, in which cancer can be associated with pre-existing autoimmune thyroiditis (24892990,19623865). On the other hand, anti-tumor target therapies by acting on specific tumor antigens do not often affect the immune system. The oncosuppressor p53 represents an interesting exception by acting both as a tumor suppressor and immune regulator. The relevance of p53 oncosuppressor activity is indicated by its mutated status in about half of all human tumors. In addition, it is commonly believed that in the remaining half of tumors its function is halted by alteration of its regulatory pathway. However, p53 also has immune regulatory functions (27667712) by suppressing inflammation and autoimmunity in animal models and in humans (23280308,27667712,25597313,31995625,31995625).

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA</p>

Due to its relevant oncosuppressive function, restoration of p53 activity in tumors with wt-p53 has emerged as an attractive anticancer strategy (26359458).

The MDM2 and MDM4 proteins are the main negative regulators of levels and activity of p53, exerting their function more efficiently in the heterodimer complex (18219319,19619542). For this reason, many pharmacologic efforts have been focused on detaching p53 from MDM2 and MDM4. Unfortunately, none of these molecules has still reached the clinic also for toxic activities on normal cells/tissue. In 2015, it was developed an alternative strategy based on the interference of the heterodimer binding and function through a peptide (Pep3) (26359458). As a result, Pep3 induces p53-dependent in vitro cancer cell death and impairs tumor growth in vivo.

Of interest, published and preliminary data from UO1 in collaboration with UO2 have shown that in patients with thyroid cancer associated with thyroiditis, p53 reactivation by Pep3 increased Teff/Treg ratio favoring anticancer response and reduced activated Teff with a protective effect against autoimmunity (34539667).

Hence, this potential target therapy might represent an additional immunotherapeutic agent, having a lower risk of autoimmunity development and being able to control an already established autoimmune disease such as autoimmune thyroiditis.

At present, the molecular pathways underlying p53 activation by Pep3 in immune cells are not known, as well as the integrated response to Pep3 of immune cells and tumor cells in their complex. For this purpose, this project will exploit the innovative platform of ex vivo patient-derived organotypic tumor spheroids (MDOTS/PDOTS). Indeed, this system retains autologous lymphoid and myeloid cell populations and responds to therapy in short-term three-dimensional microfluidic culture (29101162).

Addressing these questions in this project will provide the molecular frame for the potential clinical application of Pep3, depending on immune and tumor cell features. Moreover, it can enlighten the overall response of tumor cells in an environment closer to in vivo situations.

Overall, this project is integrated with the Call theme 'Innovations in the therapeutic field' by promoting the development of a new therapeutic approach able to improve the cure of patients with cancer.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Sample data will be collected in a pseudonymization way, taking note of only age, sex, and pathology.

All experimental data will be referred to the Coordinator of the Project, Prof. Fierabracchi. Raw and processed data will be backed up by her. All computers used to record and process the data will have proper security software.

All documents (raw and processed data) will be classified and organized in proper folders assigned to particular tasks. The file titles will clearly describe the content. Raw data will be accompanied by metadata like experiment date and details, time of measurement, sample number, author and others if it necessary. Depending on the type of data, they will be properly catalogued (electronic form in systematized folders, paper form in the folders on the shelves).

Statistic plan

All the experiments will be carried out in technical and biological replicates. GraphPad Prism software will be used to check data consistency. To estimate the sample size we will use the "JMP, Statistical Discovery by SAS" software taking into account preliminary data. We assume that a sample size of 17 adult subjects per group had > 99% power and an alpha value of 5% and 10% of SD to detect a > or =22% difference between the groups. This was the most conservative approach based on the lowest value found in previous results. The final sample size of 40 participants was estimated also taking into account possible drop-outs. The sample size of 10 pediatric subjects per group had > 99% power and an alpha value of 5% and 7% SD to detect a 22% difference between the groups.

Statistical analysis

Experimental data will be analyzed using both parametric and non-parametric analyses depending on the variable under study, using GraphPad vs9 software. Analysis of variance (ANOVA) for repeated measures will be used for continuous

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

data. For non-parametric distributions, a non-parametric analysis of variance (Friedman's test) will be used. Mann-Whitney test and logistic regression analysis will be used to compare differences between longitudinal data. Data will be expressed as mean (SD) for continuous variables and as proportions for categorical variables. Comparisons between longitudinal data will be assessed using the t-test for continuous variables and chi-square for categorical data. P values < 0.05 will be considered significant.

Timing of analysis data

Sample collection: 18 months; Analysis of patients clinical data (m12,24); Effect of Pep3 and Pep3 nanoparticle formulations on different immunotypes in PBMCs of pediatric and adult patients and PBMC/organotypic tumor spheroids (12, 24); Effect of P53 reactivation by Pep3 on iTreg (m22); Effect of p53 reactivation on immune and proliferation genes including RT PCR data and RT metabolic Flux analysis (m12,24); Data related to the effect of sex hormones and microbiota on tumor spheroids and on cancer patients PBMCs (m24)

5.6 Expected outcomes

We expect to verify the effect of Pep3/Pep3 derivatives on different immunotypes and PDOTS. Moreover, we will ascertain the interference of the microbiota species FN, and estrogen hormones with the Pep3 activity on tumor cells. Overall, we will provide preclinical evidence in vitro of the efficacy and safety of p53 reactivation therapy by Pep3. This could result in a valid immunotherapeutic treatment for solid cancer as thyroid cancer and sarcoma, that concurrently reduces tumor growth and enhances the anticancer immune response without predisposing to autoimmunity onset.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

We envisage the following risks and propose how to mitigate them:

1. Delay of the experimental program due to the difficulty of obtaining parental consent in case of children thus in recruiting the planned cohort in a rapid time coherent with the proposal duration. We will ask for the collaboration of other institutions such as the Catholic Sacred Heart University of Rome and the Gaslini Hospital IRCCS in Genova.
2. Difficulty in obtaining samples of PBMC from pediatric patients with sufficient amount to carry on all the immunological investigations. Given the paucity of pediatric samples and their preciousness, the majority of experiments will be performed on adult PBMCs. Only selected experiments based on results with adult PBMCs will be performed on pediatric samples. Alternatively, we will recruit samples from an additional cohort in collaboration with other Centres (Vide supra).
3. Problems in synthesizing efficient and stable nanoparticles delivering peptides are revealed by dynamic light scattering (DLS) and SC characteristics. The subcontract will ensure the optimization of synthesis and encapsulation procedures and quantification of encapsulated peptides from a specialized service.
4. Difficulty in obtaining a sufficient amount of tumor samples. In this case, spheroids of tumor cell lines (thyroid or sarcoma) will be used in co-culture with activated T cell populations as obtained from patients.
5. Difficulty in organizing a valid sarcoma collection from pediatric patients in the project time frame. We will proceed to collect adult sarcoma samples.

5.8 Significance and Innovation

Current immune checkpoint inhibitors cause a powerful anti-tumor response by stimulating the activity of T effector cells. However, they can predispose to autoimmunity over time by decreasing T regulatory cells. These side effects can be of relevance for those tumors that are often associated with autoimmune diseases, such as thyroid cancer. This project aims to detail the immunomodulatory properties of Pep3 integrated with its anti-tumor properties to evaluate its application's efficiency and feasibility. This research will also provide the identification of markers for its selective application and the potential synergism of Pep3 in combination with hormone therapies. Overall, these data could disclose a novel drug treatment for solid cancer, especially in patients with associated autoimmune disease or increased risk of autoimmunity. In

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

addition, this research will finalize the best Pep3 derivative and its formulation for preclinical assessment.

5.9 Bibliography

- Pellegrino M....Moretti F. *Cancer Res.* 2015;75(21):4560. PMID 26359458
- Arena A....Fierabracci A. *Front Immunol.* 2021;12:728381. PMID 34539667
- Jenkins RW. *Cancer Discov.* 2018;8:196. PMID29101162
- Giani F....Frasca F. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E1168. PMID 26151334
- Taubert H. *Mol Cancer Res.* 2008;6(10):1575-81. PMID: 18922973.
- Wade M. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(2):83-96. PMID: 23303139
- Pellegrino M....Fierabracci A. *PLoS One.* 2020;15(1):e0228296. PMID: 31995625
- Yu T. *Cell* 2017;170(3):548-563.e16. PMID: 28753429
- Geng F. *DNA Cell Biol.* 2020;39(1):144-151. PMID: 31765243
- Pani G. *Cancers (Basel).* 2023;15(9):2583. PMID: 37174049
- Mancini .F...Moretti F. *Front Oncol.* 2021;11:698946. PMID: 34307167
- Saleh R. *Cancer Lett.* 2020; 490:174-185. PMID: 32721551.
- Pachika PS. *Cureus.* 2021;13(7):e16538. PMID: 34430146
- Sznol M. *Cancer Treat Rev.* 2017;58:70-76. PMID: 28689073
- Chen YK. *Br J Cancer.* 2013;109(9):2496-501. PMID: 24084773
- Castagna MG. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3193-8. PMID: 24892990
- Matesa-Anic' D. *Acta Clin Croat.* 2009;48(1):9-12. PMID: 19623865
- Muñoz-Fontela C. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(12):741-750. PMID: 27667712
- Park JS. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):949-59. PMID: 23280308
- Takatori H. *Crit Rev Immunol.* 2014;34(6):509-16. PMID: 25597313
- Linke K. *Cell Death Differ.* 2008;15(5):841-8. PMID: 18219319
- Okamoto K. *FEBS Lett.* 2009;583(17):2710-4. PMID: 19619542
- Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

PachiKa PS. *Cureus*, 2021;13(7):e16538. PMID: 34430146

Sznol M. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:70-6. PMID: 28689073

Levrero M. *J Cell Sci* 2000;113 (Pt 10):1661-70. PMID: 10769197

Pant V. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(29):11995-2000. PMID: 21730132

Zhu Y. *Genes Dev*. 2013; 27(16):1739-51. PMID: 23934659

Ray-Coquard I. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1133-40. PMID: 23084521

Xue W. *Nature* 2007;445(7128):656-60. PMID: 17251933

Egiziano G. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 30(1):53-62. PMID: 27421216

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

- D1. Ethic committee approval (month, m4)
- D2. Identification of Pep3 effects on PBMCs (m18)
- D3. Identification of estrogen effects on tumor/PBMCs (m23)
- D4. Identification of microbiota effects on cancer (m23)
- D5. Presentation of data in at least 1 International and 1 National Meeting (m24)
- D6. Final report (m24)
- D7. Two scientific papers at least submitted for publication/in preparation (m24)

Milestones 12 month

- M1. Enrollment of 50% samples collection from patients and healthy donors (m18)
- M2. Definition of the most effective Pep3 derivative, dosage and formulation (m12)

Milestones 24 month

- M3. Analysis of Pep3 effects on PBMCs (m18)
- M4. Analysis of Pep3 effects on in vitro Treg generation and activity
- M5. Definition of the contribution of PBMCs and integral tumor lymphocyte populations to Pep3 antitumor activity.

Gantt chart

GANTT.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

UO1 The Bambino Gesù Paediatric Hospital (OPBG) is a Scientific Institute for Research, Hospitalization and Health Care and an Academic Medical Center. It provides third-level health care for children while performing basic, clinical and translational research activities. OPBG is part of the Italian National Healthcare System and is widely recognized as a

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

national and international referral center for all pediatrics specialties. OPBG Research Laboratories are fully equipped with high-tech systems, including genomics, cytofluorimetry and cell sorting, and confocal microscopy necessary for the project fulfillment.

UO2 The Institute of Biochemistry and Cell Biology (IBBC) is hosted in the international Campus Adriano Buzzati-Traverso (Monterotondo, Rome). It includes all equipment necessary for the project fulfillment. The Campus also hosts the EMBL Rome Epigenetics & Neurobiology laboratory managed by the European Molecular Biology Laboratory (EMBL). It makes available its services and facilities to IBBC users. The IBBC laboratories are built and equipped according to state-of-the-art standards, enabling the effective carrying out of this research project.

UO3 The Department of Biology, the Life Science research center of the University of Naples Federico II, includes all specific equipment and facilities needed for the project; cell culture rooms, biohazard flow hood, centrifuges and microscopes, equipment for molecular biology (including RT PCR), three flow cytometers: FACScalibur, Accuri and a FACS-Jazz sorter (Becton Dickinson); spectrophotometers, plate readers (UV, fluorescence and visible light, confocal microscope, Seahorse XFe96 Analyzer and Luminex 200.

UO4 The Ospedale Nesima Garibaldi in Catania is an important academic center of third level for the management of patients with thyroid disease and the referral regional center for thyroid cancer. This division will allow the collection of a large repository of patient samples and includes all the equipment for carry out this project. The healthcare personnel have experience in management of thyroid autoimmunity disease.

Subcontract

This subcontract will be used for a service for the synthesis of Pep3 or the modified peptide recently developed by UO2 and for guaranteed controlled production of Peptide-nanoparticles with sufficient reproducibility. According to the proposal guidelines, it will be chosen after a public competition.

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

This project takes advantage of the involvement of clinicians, immunologists, and cellular/molecular biologists. This will allow to integrate in the project the clinic and the laboratory point of view in a fruitful collaboration. Particularly, the clinician Dr. Bizzarri has a long-standing experience in Paediatric Endocrinology. Her pieces of information and knowledge of pediatric patients with thyroid cancer and sarcoma will allow integrate the laboratory immune response data with the clinical parameters. With a similar experience, Dr. Pampanini will cooperate in the management of patients' data.

The participation of biologist Dr. Lombardi will allow to deepen the Pep3 molecular mechanism of oxidative stress (previously reported, 26359458) and its integration with mitochondria function thanks to her long-lasting experience in this field.

Moreover, the inclusion of Dr. Bosso a biochemist with experience of bioactive peptides, will allow to address all questions related to peptide dosage, bioavailability, and diffusion.

Finally, the integration of Dr. Romano and Zuchegna as under '40 to hire' satisfies the introduction to the research career of two biologists with high experience in the molecular and cellular fields.

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

What is already know about this topic?

Pep3 has established anticancer and immune regulatory properties. The pathway/s underlying its activity in the immune system is not known.

Details on what is already know about this topic

Pep3 induces p53-dependent cancer cell death in vitro through apoptosis and impairs tumor growth in vivo, by reducing tumor progression (26359458). Lately, we demonstrated in vitro the antitumor effects of p53 reactivation by Pep3 in T

Sent date: 11/07/2023 09.54

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

effector, T regulatory cells populations in PBMC of patients with a solid tumor, i.e. thyroid carcinoma frequently presenting with thyroid autoimmunity. Results showed an increased Teff/Treg ratio favoring an anti-cancer immune response and a parallel reduction in the frequency of CD8+ and CD4+ activated Teff cells, which represents a protective condition against the progression of the autoimmune process (34539667). Indeed, this last condition can instead be induced with therapies already used in the current oncological investigations such as the blockade of immune checkpoints cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and programmed death-1 (PD-1). Therefore, Pep3 may offer a valid alternative of anti-tumor response that avoids autoimmunity progression.

What this research adds?

This research aims to characterize the immune modulatory properties of Pep3/derivatives and related integration with anti-tumor properties.

Details on what this research adds

This project will unravel the immunomodulatory properties of Pep3 integrated with its anti-tumor properties to evaluate the efficiency and feasibility of this treatment for solid tumors avoiding the progression to autoimmunity. We will verify the effect on T effector and regulatory cell populations and activated T effector cells. We will assess modulation by Pep3 of the immune response by evaluating cytokine production, CD8+ T cell and NK cell cytotoxicity and gene-expression of p53-target genes involved in the cell and immune response.

This research will also provide the identification of markers for its selective application and the potential synergism of Pep3 in combination with hormone therapies. Overall, these data could disclose a novel drug treatment for solid cancer, especially in patients with associated autoimmune disease or increased risk of autoimmunity. In addition, this research will finalize the best Pep3 derivative and its formulation for preclinical assessment.

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

The Consortium will conduct preclinical investigations to ensure safety/efficacy in compliance with regulations for the production of new drugs that could be used for future clinical trials.

From a translational perspective, this novel potential immunotherapy, by improving cancer treatment, and reducing the autoimmunity risk, will improve patient status/quality of life and potentially halt the burden of health costs. The project encounters the topics of translational research, a priority issue for an IRCCS with an expected impact on the National Health Program. The project focuses on translational biochemical research in the health field, addressing issues relevant to the NHS priorities on cancer management.

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

The project aims to evaluate in preclinical settings efficacy and safety of a novel immunotherapeutic treatment. The synthesis of Pep3 and its derivatives as well as the identification of the best nanoparticles for their delivery will be conducted in compliance with regulations for production of the new drug. This investigation will lead to complete the preclinical assessment by evaluating the efficacy and safety of the novel drug in view of the eventual conduction of future clinical trials. The potential availability of the novel treatment will significantly contribute to the treatment of patients with solid cancer by concurrently suppressing tumor growth and stimulating the immune response against the tumor while avoiding the progression to autoimmune disorders. In the future therefore the potential new treatment especially if extended to other solid adult and pediatric cancers such as sarcoma will significantly contribute to cancer management and reduce NHS costs

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

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	320.000,00	320.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	276.000,00	0,00	276.000,00	28,31
3a.1 Equipment (Leasing -	100.000,00	0,00	100.000,00	10,26
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	430.000,00	0,00	430.000,00	44,10
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	20.000,00	0,00	20.000,00	2,05
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	18.760,39	0,00	18.760,39	1,92
8 Publication Costs	29.123,00	0,00	29.123,00	2,99
9 Dissemination	18.640,00	0,00	18.640,00	1,91
10 Overheads *	62.476,61	0,00	62.476,61	6,41
11 Coordination Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	2,05
Total	1.295.000,00	320.000,00	975.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

The project is co-funded by salary staff at OPBG paid by Regione Lazio. This includes salary for the MD PhD PI and Coordinator, the Co-PI and the CLP at OPBG with 30% commitment to the project, 5 technicians with 10% commitment to the project at Molecular Biology, Cell Biology, Protein Chemistry, FACS, Confocal Microscopy facilities, 2 physicians at the Endocrinology Unit (10% Commitment). The co-funding also includes salary for one statistician with 10% commitment to the project. The co-funding also includes salary of collaborators at UO2, UO3 and UO4 with 30% commitment to the project, the young collaborator at UO3 with 30% commitment. The co-funding also includes salary of 2 technicians at IBBC and UO3.

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff salary of the Coordinator, the Co-Pi and CLP with 30% co, 5 technicians with 10% co, 2 physicians at Endocr Unit and one statistician with 10% co. Also includes salary of collaborators at UO2, UO3, UO4 and young collaborator at UO3 with 10% coS

Sent date: 11/07/2023 09.54



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea
 NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù **Applicant/PI Coordinator:** FIERABRACCI ALESSANDRA

2 Researchers' Contracts	Salary for 2 post-doct fellows for UO3 and UO4 of South for Treg evaluation and patients' samples collection, Salary for one post-doctoral fellow at UO1 for immunological studies and 2 post-doctoral fellows at UO2 for PDOTS and co-culture of PBMCs/PDOTS
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Cost for reagents for Molecular/cell biology, protein chemistry and co-cultures, FACS analysis, cytokines testing
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	Cost for Pep3 /derivatives and nanoparticles synthesis
5 Patient Costs	None
6 IT Services and Data Bases	None
7 Travels	Travelling to annual project meetings
8 Publication Costs	Publication costs, submission fees and colour figures reproduction and open access
9 Dissemination	Travelling to international and national fairs for product dissemination
10 Overheads	overheads institutions's general indirect costs
11 Coordination Costs	Organization and monitoring activities, arrangement of Kick-off meeting and intermediate meetings, eventual IPR dissemination and use issues, record of financial transfer



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

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	100.000,00	100.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	19,34
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	170.000,00	0,00	170.000,00	54,79
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	20.000,00	0,00	20.000,00	6,45
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	6.000,00	0,00	6.000,00	1,93
8 Publication Costs	9.300,00	0,00	9.300,00	3,00
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	1,93
10 Overheads	18.991,00	0,00	18.991,00	6,12
11 Coordination Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	6,45
Total	410.291,00	100.000,00	310.291,00	100,00



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Budget Justification

1 Staff Salary	Staff salary of PI, Co-PI, and the CLP of OPBG
2 Researchers' Contracts	1 Postdoctoral fellow for two years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Molecular/cell culture reagents, plasticware, disposable material
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	Service for Pep3/derivatives and nanoparticles synthesis and evaluation
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Travelling to national, international and specific project meetings
8 Publication Costs	Publication costs, submission fees including Open access fee.
9 Dissemination	Travelling to international and national meeting and fairs.
10 Overheads	Institution's overhead and general costs
11 Coordination Costs	organization and monitoring of activities, arrangement of kick-off and intermediate meetings, eventual IPR, dissemination and use issues, record of financial transfer



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea
 NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Proposed total budget UO2 Institution: National Research Council (CNR)-IBBC (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	50.000,00	50.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	96.000,00	0,00	96.000,00	35,30
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	140.000,00	0,00	140.000,00	51,48
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	1,84
8 Publication Costs	8.150,00	0,00	8.150,00	3,00
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	1,84
10 Overheads	17.790,50	0,00	17.790,50	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	321.940,50	50.000,00	271.940,50	100,00



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff salary of the subunit Principal collaborator and one technician with 30% commitment to the project
2 Researchers' Contracts	Salary for 2 post-doc fellows
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Cost for reagents for molecular and cellular biology, plasticware and material for facilities (FACS, confocal analysis)
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Participation to national, international and specific project meetings
8 Publication Costs	Publication fees included open access
9 Dissemination	Travelling to national and international meetings and fairs for results dissemination
10 Overheads	Institution's overhead and general costs
11 Coordination Costs	none



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Proposed total budget UO3 Institution: Federico II University of Naples (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	110.000,00	110.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	70.000,00	0,00	70.000,00	31,86
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	120.000,00	0,00	120.000,00	54,62
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.360,39	0,00	4.360,39	1,98
8 Publication Costs	6.573,00	0,00	6.573,00	2,99
9 Dissemination	4.390,00	0,00	4.390,00	2,00
10 Overheads	14.372,61	0,00	14.372,61	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	329.696,00	110.000,00	219.696,00	100,00

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Budget justification	
1 Staff Salary	Salary of subunit principal collaborator and others, including one under 40 researcher and one technician with 30% commitment
2 Researchers' Contracts	Salary for one under 40 researcher to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Reagents for molecular and cell biology, plasticware and glassware
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Travelling to national, international and project meetings
8 Publication Costs	Submission fees including open access
9 Dissemination	Participation to national and international fairs for results dissemination
10 Overheads	Institution overheads and general costs
11 Coordination Costs	none



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea
 NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Proposed total budget UO4 Institution: Ospedale Nesima Garibaldi Catania (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	60.000,00	60.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	120.000,00	0,00	120.000,00	69,34
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	30.000,00	0,00	30.000,00	17,33
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.400,00	0,00	3.400,00	1,96
8 Publication Costs	5.100,00	0,00	5.100,00	2,95
9 Dissemination	3.250,00	0,00	3.250,00	1,88
10 Overheads	11.322,50	0,00	11.322,50	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	233.072,50	60.000,00	173.072,50	100,00

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salary of principal collaborator
2 Researchers' Contracts	Salary for one under 40 researcher to hire and one post-doc for patients' sample collection and analysis and database management
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Reagents for molecular and cell biology. Disposable materials for biological samples collection
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Participation to national, international and project meetings
8 Publication Costs	Publication fees including open access
9 Dissemination	Participation to fairs for results dissemination
10 Overheads	Institution overhead and indirect costs
11 Coordination Costs	none

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Principal Investigator Data

Cognome: FIERABRACCI
 Nome: ALESSANDRA
 Cognome di nascita: Fierabracci
 Genere: F
 Codice fiscale: FRBLSN60S60M126Z
 Documento: Carta d'identità, Numero: CA23242AX
 Data di nascita: 20/11/1960
 Luogo di nascita: Volterra
 Provincia di nascita: PI
 Indirizzo lavorativo: Viale S Paolo 15
 Città: Roma
 CAP: 00146
 Provincia: RM
 Email: alefierabracci@gmail.com
 Altra email: alessandra.fierabracci@opbg.net
 Telefono: +393496047658
 Altro telefono: 06 6859 2999
 Qualifica: Dirigente Medico di 1° Livello
 Struttura: Area Infettivologia e Sviluppo di Farmaci Pediatrici
 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
 Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377914	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Applicant/PI Coordinator: FIERABRACCI ALESSANDRA

Project validation result

CONTRATTO PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA
"PRECLINICAL VALIDATION OF P53-REACTIVATION PEPTIDES AS A NOVEL IMMUNOTHERAPEUTIC
TREATMENT IN SOLID CANCER" - PNRR-MCNT2-2023-12377914

OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituzione della Santa Sede, con sede in Roma, Piazza S. Onofrio, n. 4 – 00165, in una delle zone extraterritoriali in base al Trattato del Laterano del 1929, C.F. 80403930581, privo di P. IVA, in persona del Direttore Scientifico Prof. Andrea Onetti Muda, "**OPBG**" o "**Capofila**";

E

ARNAS GARIBALDI DI CATANIA con sede in, Catania, Piazza Santa Maria di Gesù n. 5, C.F. 04721270876, legalmente rappresentata dal Dott. Giuseppe Giammanco, nella qualità di *Legale Rappresentante*, e di seguito denominato "**Unità Operativa**" o "**U.O.**".

Il Capofila e l'Unità Operativa di seguito denominate singolarmente la "**Parte**" e congiuntamente le "**Parti**".

PREMESSO

- a. Che, nell'ambito dell'Avviso relativo al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) Missione 6 - Componente 2 Investimento 2.1 Valorizzazione E Potenziamento Della Ricerca Biomedica Del SSN, di seguito denominato "**Bando**" 2023 (Allegato 1), le Parti hanno presentato congiuntamente presso il Ministero della Salute (di seguito "**Ente Finanziatore**" o "**Ministero**"), il progetto di ricerca dal titolo "*Preclinical validation of p53-reactivation peptides as a novel immunotherapeutic treatment in solid cancer*", di seguito denominato il "**Progetto**" (presente in Allegato 2);
- b. Che Capofila del Progetto è OPBG, che costituisce anche l'Unità Operativa n. 1;
- c. Che l'Unità Operativa costituisce l'Unità Operativa n. 4 mentre le altre unità operative partecipanti al Progetto sono:
 - Unità Operativa 2; Consiglio Nazionale Delle Ricerche (CNR) - IBBC Monterotondo
 - Unità Operativa 3: Università di Napoli Federico II
- d. Che il Responsabile Scientifico del Progetto è la Dott.ssa Alessandra Fierabracci, Ricercatore dell'Area Immunologia, Reumatologia e Malattie Infettive di OPBG, di seguito "**Responsabile Scientifico OPBG**";
- e. Che l'Ente Finanziatore ha accordato alla realizzazione del Progetto un finanziamento complessivo pari a € 975.000,00 (novecentosettantacinquemila/00) (di seguito "**Finanziamento Complessivo**");
- f. Che, in data 13 maggio 2024, l'Ente Finanziatore e OPBG hanno stipulato una Convenzione (di seguito la "**Convenzione**"), di cui all'Allegato 3, per l'erogazione del Finanziamento Complessivo finalizzato alla realizzazione del Progetto, sotto il coordinamento di OPBG, delle attività di Progetto condotte da parte di OPBG e delle Unità Operative indicate nel Progetto. In tale accordo, l'Ente Finanziatore ha subordinato

- l'erogazione di parte del Finanziamento Complessivo al Capofila alla positiva valutazione dei rendiconti, oggetto di periodica trasmissione all'Ente Finanziatore;
- g. Che l'Unità Operativa ha espressamente accettato la Convenzione sottoscritta tra l'Ente Finanziatore ed il Capofila (Allegato 4);
 - h. Che il Referente Scientifico dell'Unità Operativa è Prof. Francesco Frasca
 - i. Che le attività dell'Unità Operativa sono descritte nel Progetto.
 - j. Che, con il presente accordo, le Parti intendono disciplinare i rapporti di collaborazione al fine della buona conduzione del Progetto, anche per mezzo di una procedura razionale e semplificata per la raccolta dei dati scientifici e l'utilizzazione dei fondi assegnati.
- Tutto ciò premesso, le Parti come sopra individuate,

CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE

ART. 1 – PREMESSE

Le premesse sono parte integrante e sostanziale del presente accordo, di seguito il "Contratto".

ART. 2 - OGGETTO

Oggetto del Contratto è il rapporto di collaborazione fra il Capofila e l'Unità Operativa per la realizzazione del Progetto, di cui le Parti conoscono finalità e obiettivi, e assumono, per quanto di competenza, l'impegno alla conduzione, nei tempi e modi stabiliti, delle attività a ciascuna afferenti, che saranno avviate entro il 31 agosto 2024.

In particolare, la Parti si impegnano allo svolgimento delle attività e al loro completamento nei tempi e nei modi previsti nel Progetto.

Laddove l'esecuzione del Progetto preveda la conduzione di uno studio clinico, le Parti si impegnano sin d'ora a curare la necessaria sottomissione del Protocollo, e degli atti correlati, al Comitato Etico e/o all'Autorità Competente, nonché a stipulare gli specifici accordi eventualmente necessari, anche per adempiere agli obblighi legali derivanti dalle leggi applicabili in materia di protezione dei dati personali.

Le Parti si impegnano, altresì, a stipulare gli ulteriori eventuali accordi che dovessero risultare necessari per l'esecuzione del Progetto.

ART. 3 - RESPONSABILE SCIENTIFICO OPBG, REFERENTE OPBG DEL CONTRATTO E COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

L'Unità Operativa prende atto e accetta che il Responsabile Scientifico OPBG e del Progetto è la Dott.ssa Alessandra Fierabracci, che sarà responsabile delle attività relative alla realizzazione del Progetto e delle attività di coordinamento.

Il Capofila designa il Responsabile Scientifico OPBG come proprio Referente Scientifico del Contratto.

L'Unità Operativa designa quale proprio Referente Scientifico Prof. Francesco Frasca
I Referenti Scientifici delle altre UU.OO. sono individuati nel Progetto e saranno individuati formalmente negli accordi che OPBG stipulerà con le singole UO.OO.

Costituiscono il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) del Progetto:

- Il Responsabile Scientifico di OPBG

- I Referenti Scientifici dell'U.O. nonché delle altre UU. OO. partecipanti al Progetto e di cui al punto c delle Premesse.

Il CTS è presieduto dal Responsabile Scientifico OPBG e potrà essere convocato, in relazione a opportune verifiche sullo stato di avanzamento delle attività del Progetto e sull'attinenza delle stesse agli obiettivi ed alle tempistiche previsti dal Progetto, nonché per le attività individuate all'art. 3 del Contratto.

Alle riunioni del CTS partecipa il Project Manager individuato per il Progetto dal Capofila. Alle riunioni del CTS può prendere parte anche personale aggiuntivo del Capofila o delle UU.OO. che si renda di volta in volta necessario in base all'ordine del giorno.

In relazione a quanto previsto ai punti precedenti, il CTS si occuperà, nell'interesse comune, di:

- a) analizzare le problematiche e individuare possibili soluzioni connesse ad eventualità criticità o ritardi nell'esecuzione del Progetto;
- b) analizzare le problematiche e individuare possibili soluzioni connesse a criticità o ritardi da parte di OPBG, delle UU.OO rispetto alle attività rispettivamente previste.
- c) analizzare le problematiche e individuare possibili soluzioni connesse al mancato o ritardato invio da parte delle UU.OO. al Responsabile Scientifico OPBG delle relazioni scientifiche ed economiche intermedie e finali;
- d) verificare ed approvare le relazioni scientifiche intermedia e finale prima dell'invio al Ministero;
- e) stabilire l'eventuale richiesta di proroga da inviare al Ministero ai sensi del successivo art. 5.

Ciò al fine di assicurare la buona conduzione del Progetto e di individuare possibili soluzioni da proporre al Ministero e di evitare ritardi nella predisposizione dei rendiconti scientifici per il Ministero, e le relative ripercussioni sull'erogazione del Finanziamento Complessivo.

Al termine di ogni riunione, il Capofila trasmetterà le minute dell'incontro a tutte le Unità Operative che potranno proporre revisioni entro 3 giorni lavorativi. Trascorso tale termine le minute si intenderanno approvate.

ART. 4 - VALUTAZIONE INTERMEDIA, VALUTAZIONE FINALE E RENDICONTAZIONE

L'Unità Operativa si impegna a permettere al Capofila di adempiere agli obblighi previsti dagli artt. 7 e 8 della Convenzione, sia in relazione all'invio della relazione sulle attività di valutazione intermedia che a quelle relative alla valutazione finale.

L'Unità Operativa è tenuta inoltre alla elaborazione del rendiconto di tutte le spese relative alle attività affidate, nel rispetto di quanto previsto dalla Convenzione, dalla normativa vigente e dalle procedure stabilite dal Ministero, nonché alla predisposizione, relativamente alle proprie attività, del monitoraggio e della documentazione necessaria allo svolgimento del Progetto con riferimento comprese le relazioni intermedie e finale.

L'U.O. prende atto e accetta che il Ministero ha facoltà di attivare le procedure per la sospensione del Finanziamento Complessivo, di recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati e di decurtazione del Finanziamento Complessivo qualora non siano rispettati gli obblighi previsti dagli artt. 7 e 8 della Convenzione.

L'U.O. è tenuta inoltre alla elaborazione del rendiconto di tutte le spese relative alle attività a lei affidate, nel rispetto della normativa vigente e delle procedure stabilite dal Ministero, nonché alla predisposizione, relativamente alle proprie attività, del monitoraggio e della documentazione necessaria allo svolgimento del Progetto comprese le relazioni intermedie e finale conformemente a quanto previsto nel Bando e nella Convenzione.

L'Unità Operativa si impegna, per la parte di propria competenza, a trasmettere la rendicontazione di tutte le attività al Capofila, in tempo utile per l'inoltro al Ministero, nelle scadenze prefissate da quest'ultimo nonché, per quanto occorre, al rispetto degli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari di cui alla Legge 136/2010 e successive modifiche e integrazioni, conformemente a quanto previsto dalla Convenzione.

L'Unità Operativa si impegna a notificare tempestivamente al Capofila, qualsiasi informazione significativa, fatto, problema o ritardo che possa influire sul Progetto e sul rispetto degli obblighi assunti con l'Ente Finanziatore.

L'Unità Operativa prende atto e conferma l'accettazione delle procedure di monitoraggio e audit sulla documentazione relativa alla documentazione a sostegno delle richieste di pagamento previste dall'art. 6 della Convenzione.

ART. 5 – TERMINI DEL PROGETTO

Il Progetto ha inizio il 31 agosto 2024 e ha durata di 24 mesi.

Il termine del Progetto può essere prorogato dall'Ente Finanziatore per un periodo massimo di mesi 6 dalla data di scadenza ai sensi di quanto previsto dall'art. 12 della Convenzione, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Capofila e dal Responsabile Scientifico OPBG. A detto periodo possono essere applicate eventuali deroghe a seguito di provvedimenti del Ministero per eventi emergenziali.

La richiesta di proroga può essere avanzata all'Ente Finanziatore dopo la presentazione della relazione intermedia, e fino a 3 mesi precedenti il termine del Progetto, con formale e motivata istanza da parte del Capofila e del Responsabile Scientifico OPBG, che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte dell'Ente Finanziatore.

ART. 6 - GESTIONE DEL FINANZIAMENTO

Per la realizzazione del Progetto è assegnato dal Ministero all'Unità Operativa l'importo complessivo di € 173.072,50 (Euro centosettanremilasettandue/50) (di seguito "**Finanziamento Unità Operativa**")

In coerenza con quanto stabilito nell'art. 10 della Convenzione, e previo incasso dei relativi importi da parte di OPBG, i fondi saranno erogati dal Capofila all'U.O. a titolo di anticipazione e a titolo di rimborso come segue:

- a. massimo 40% del Finanziamento Unità Operativa previsto al momento della comunicazione al Ministero da parte del Capofila dell'inizio dell'attività di ricerca, di seguito "**Anticipo**";
- b. quota a rimborso dei costi sostenuti nei primi 12 mesi di Progetto, di seguito "**Rata intermedia**", fino ad un massimo, comprensivo dell'Acconto, pari all'70% del Finanziamento Unità Operativa previsto dopo l'approvazione da parte Ministero della relazione scientifica intermedia e del rendiconto economico delle spese effettivamente

sostenute nei primi 12 mesi di Progetto e come risultanti dal sistema informatico di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.

- c. quota a rimborso residuale a saldo, e di seguito "**Saldo**", fino ad un massimo complessivo del 100% del Finanziamento Unità Operativa., a conclusione del Progetto, dopo l'approvazione da parte del Ministero della relazione scientifica finale e del rendiconto economico delle spese effettivamente sostenute, 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.

Il Capofila provvederà a versare all'Unità Operativa l'Acconto, la Rata intermedia ed il Saldo solo una volta percepite dall'Ente Finanziatore le relative quote del Finanziamento Unità Operativa e sulla base del loro valore effettivo, nelle modalità previste dall'art. 10 della Convenzione.

A garanzia della coerenza con l'inizio delle attività del Progetto, ed in coerenza con quanto stabilito nell'art. 10 della Convenzione, l'U.O. si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie per la realizzazione delle attività di propria competenza, anche nell'eventualità in cui le somme da corrisponderci da parte del Ministero siano in regime di perenzione.

Le Parti prendono atto e si dichiarano reciprocamente edotte del fatto che l'effettiva erogazione dei fondi è subordinata al rispetto degli impegni assunti nella Convenzione e, comunque, alle effettive assegnazioni operate dal Ministero in favore del Capofila oltre che, in ogni caso, subordinata al pieno e puntuale rispetto di quanto previsto nel Contratto.

Le Parti prendono atto e si dichiarano inoltre reciprocamente edotte del fatto che la sospensione, la revoca o il ritardo dell'erogazione del Finanziamento Complessivo determinerà, correlativamente, l'esonero temporaneo o definitivo del Capofila dall'obbligo di liquidazione degli importi previsti per ogni singola attività progettuale e, quindi, l'esonero di responsabilità del Capofila nei confronti dell'Unità Operativa.

5

ART. 7 - PAGAMENTI

In relazione a quanto stabilito all'articolo precedente, il Capofila si impegna ad erogare all'Unità Operativa la somma di volta in volta dovuta, entro 30 giorni dall'avvenuta erogazione dall'Ente Finanziatore, previo invio di apposita fattura da parte dell'Unità Operativa.

L'erogazione deve essere effettuata attraverso bonifico bancario sul conto corrente dedicato dell'U. O. come qui indicato:

Beneficiario: **ARNAS GARIBALDI DI CATANIA**

Nome della banca: **BNL - BANCA NAZIONALE DEL LAVORO**

Numero della banca (ABI): **01005**

Numero della filiale (CAB): **16900**

Codice Iban (Bank Address): **IT60C0100516900000000218900**

Codice SWIFT: **BNLIITRCTX**

Numero di conto: **000000218900**

Codice SDI: **PGRF65**

Ai sensi di quanto previsto dalle risoluzioni ministeriali n. 550412 e n. 430091, i trasferimenti di fondi dal Capofila in favore dell'U.O. n., avendo natura contributiva, avverranno in regime di esclusione dal campo I.V.A.

ART. 8 – SICUREZZA E SALUTE SUL LAVORO

La Parti dichiarano e danno atto di assolvere a tutti gli obblighi previsti dal D. Lgs 9 aprile 2008 n. 81 e successive modificazioni ed integrazioni e dall'ulteriore normativa applicabile in materia di salute e sicurezza sul lavoro.

Ciascuna Parte, inoltre, per i casi in cui il personale dell'altra Parte acceda nei siti della stessa in esecuzione del Contratto, si impegna a fornire al medesimo tutte le necessarie informazioni sui rischi specifici esistenti negli ambienti in cui lo stesso ha accesso in esecuzione del Contratto e sulle misure di prevenzione, di protezione e per la gestione delle emergenze adottate e/o da far adottare dalla Parte stessa.

Il responsabile Scientifico (o la persona da questi espressamente indicata allo scopo) di ciascuna delle Parti avrà l'onere della vigilanza sull'applicazione delle misure di salute e sicurezza previste ai fini della salvaguardia dei lavoratori propri e di quelli altrui eventualmente ospitati negli ambienti di lavoro di pertinenza, garantendo, tra l'altro, il rispetto delle procedure di sicurezza vigenti, il possesso dell'idoneità lavorativa rilasciata dal medico competente e la dotazione degli adeguati Dispositivi di Protezione Individuali all'occorrenza necessari.

Ciascuna delle Parti garantirà idonea copertura assicurativa per danni derivanti a terzi dalla conduzione dei fabbricati nei quali si svolge l'attività, nonché degli impianti e delle attrezzature utilizzate per l'attività dedotta nel Contratto.

Nei casi in cui il Progetto di cui all'art. 2 preveda attività comportanti l'impiego di apparecchi radiogeni o materie radioattive le parti si impegnano ad assolvere agli obblighi di cui al D. Lgs 101/2020 e s.m.i. in materia di salute e sicurezza dai rischi derivanti dalla esposizione a radiazioni ionizzanti.

ART. 9 – OBBLIGHI DELLE PARTI E TRACCIABILITÀ DEI FLUSSI FINANZIARI

Le Parti si impegnano al puntuale rispetto degli obblighi previsti dall'art. 5 della Convenzione e, in particolare, a garantire la tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art. 3 della Legge 136/2010 e s.m.i.

ART. 10 – VARIAZIONI DEL PROGETTO E DEL PIANO DEI COSTI

L'Unità Operativa prende atto che è vietato applicare modifiche al Progetto se non con la procedura prevista dall'art. 11 della Convenzione con il necessario intervento del Capofila.

ART. 11 - INADEMPIMENTO DELL'UNITÀ OPERATIVA

Le Parti espressamente convengono che, qualora l'Unità Operativa non provveda ad inviare le relazioni di cui al precedente art. 4, nei tempi stabiliti nel Contratto, ovvero in caso di valutazione negativa delle relazioni medesime da parte dell'Ente Finanziatore per causa

imputabile all'U.O., ovvero in caso di mancata o irregolare attività di rendicontazione o di altri casi di mancata o irregolare attuazione del Contratto da parte dell'Unità Operativa, il Capofila non provvederà al versamento all'U.O. di alcuna quota del Finanziamento Unità Operativa connessa al periodo progettuale oggetto della violazione / inadempimento contestati.

Qualora il Ministero richieda la restituzione di quote di Finanziamento Complessivo già erogate, l'Unità Operativa si impegna a restituire al Capofila le eventuali quote del Finanziamento Unità Operativa che siano state già percepite.

Ferma la responsabilità assunta nei confronti del Ministero, si conviene che in nessun caso il Capofila potrà essere ritenuto responsabile per le attività effettivamente svolte dall'Unità Operativa. Per l'effetto, l'Unità Operativa sarà direttamente responsabile per qualsiasi perdita, danno o eventuale lesione a terzi derivanti da fatti, azioni o omissioni propri o dei propri dipendenti e collaboratori dell'adempimento delle obbligazioni di competenza della medesima, secondo quanto risultante dal Progetto e dalle eventuali rimodulazioni.

L'Unità Operativa si farà carico integralmente delle responsabilità dipendenti da propri inadempimenti e/o ritardi nella realizzazione delle attività di propria competenza, dovrà tenere il Capofila indenne da ogni responsabilità verso il Ministero e sarà tenuta a rimborsare immediatamente il Capofila tutte le somme (incluse spese legali) che questo fosse obbligato a pagare al Ministero e/o a terzi, a titolo di rimborso di somme indebitamente percepite, ovvero di risarcimento danni o ad altro titolo, in dipendenza dell'inadempimento e/o ritardo nell'esecuzione da parte sua.

Qualora non sia accertato a quale Parte sia addebitabile l'inadempimento e/o ritardo nell'esecuzione delle attività di Progetto, o l'inadempimento non sia riferibile ad alcuna delle Parti, la ripartizione delle somme da recuperare/rimborsare/risarcire verrà effettuata pro-quota, nei limiti della quota di Finanziamento Complessivo approvato dal Ministero.

Sono fatte salve le azioni del Capofila per il risarcimento del danno in tutti i casi di inadempimento/violazione imputabili all'U.O. che abbiano compromesso, o reso più onerosa per il Capofila la realizzazione del Progetto, tra le quali a mero titolo esemplificativo ma non esaustivo rientrano le ipotesi di inadempimento/violazione/ritardo imputabili all'U.O. che abbiano compromesso, o reso più oneroso per il Capofila il rispetto degli obblighi di cui agli artt. 5 e 6 della Convenzione e dei vincoli previsti dal Bando, ivi compresi i casi di mancato impiego delle quote di finanziamento destinate alle unità operative con sede nel mezzogiorno.

Ciascuna Parte sarà responsabile in via esclusiva delle spese e delle obbligazioni dalla medesima assunte, anche ove non ammissibili e/o eleggibili e/o non finanziate.

ART. 12 - PROPRIETÀ INTELLETTUALE E PUBBLICAZIONI

Ai fini della corretta esecuzione del Contratto, si intende per:

- a. Background: conoscenze preesistenti nonché tutte le informazioni, ogni bene materiale e immateriale protetto ai sensi della normativa nazionale, comunitaria e internazionale in materia di proprietà intellettuale e industriale realizzati o comunque conseguiti da una Parte prima di o indipendentemente dall'esecuzione del presente Progetto e nella titolarità della Parte medesima;
- b. Background Incluso: il Background che una Parte mette a disposizione dell'altra ai fini della realizzazione del Progetto.

c. Risultati: conoscenze acquisite dall'esecuzione del Progetto, ivi comprese le informazioni generate nel medesimo ambito, indipendentemente dal fatto che possano essere protette o meno. I Risultati comprendono sia i Risultati tangibili che quelli intangibili (quali i diritti di proprietà intellettuale - IPR- in quanto tali).

Ciascuna Parte fornirà la lista del Background Incluso e dei materiali utilizzando l'Allegato 5 e segnalando se vi siano diritti di terzi che limitino l'esercizio dei diritti di accesso necessario per l'uso nel Progetto.

Con la sottoscrizione del Contratto ciascuna delle Parti avrà diritto di accesso al Background Incluso delle altre Parti nei limiti in cui l'uso dello stesso sia necessario per l'esecuzione del Progetto. tutto ciò che non è identificato nelle liste che formano il Background Incluso, non può essere oggetto di Diritto di Accesso per l'uso nel Progetto.

Ciascuna Parte può aggiungere ulteriori elementi al proprio Background Incluso, anche durante lo svolgimento del Progetto, mediante modifica del Contratto nei modi e nelle forme di cui all'art. 21. Qualora una Parte desideri modificare o ritirare il Background Incluso dovrà darne preventivamente comunicazione alle altre Parti.

Le Parti riconoscono che i Risultati del Progetto condotto nell'ambito del Contratto saranno di proprietà condivisa in misura da stabilire successivamente in buona fede tra le Parti e nel rispetto del contributo inventivo effettivamente apportato da ciascuna di esse, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.

Ciascuna Parte si impegna a non includere in alcuna attività di pubblicazione i Risultati e/o il Background e/o le Informazioni Confidenziali dell'altra senza previa approvazione scritta della Parte proprietaria, a meno che i Risultati e/o il Background e/o le Informazioni Confidenziali non siano già stati oggetto di pubblicazione della Parte proprietaria stessa.

Una volta generati i Risultati, i comproprietari possono concordare per iscritto di applicare un regime diverso dalla comproprietà (come, ad esempio, il trasferimento a un singolo proprietario, con equo compenso, con Diritti di Accesso per l'altra Parte).

Nel caso in cui l'U.O. 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, per il tramite del Capofila.

Nel rispetto degli obblighi di riservatezza, ciascuna Parte del Progetto dissemina i propri risultati al pubblico diffondendoli con mezzi appropriati e ha diritto di pubblicare le informazioni scientifiche acquisite nell'esecuzione del Progetto. In ogni caso, la Parte dovrà menzionare e/o citare:

- a. il Progetto nel cui ambito i Risultati sono stati generati;
- b. l'indicazione del finanziamento 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";
- c. tutte le Parti coinvolte nel Progetto, con le rispettive affiliazioni, riportando anche i nominativi di tutte le persone che hanno partecipato al Progetto.

La Parte che intende disseminare o pubblicare i propri Risultati deve comunicarlo almeno 30 (trenta) giorni prima all'altra Parte, unitamente alla specificazione di quali Risultati e delle

modalità con cui intende effettuare la disseminazione e/o pubblicazione, nonché ogni ulteriore informazione ritenuta utile.

Se, entro trenta (30) giorni dalla richiesta, l'altra Parte non richiede alcuna modifica, né ravvisa rischi di perdita di brevetto o di altre forme di tutela, la disseminazione e/o pubblicazione si ritiene consentita.

Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al Progetto di ricerca oggetto del Contratto per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione del finanziamento ministeriale e del codice del progetto finanziato.

L'U.O. prende atto e accetta che, ai sensi dell'art. 13 della Convenzione tra Ministero e Capofila di cui alle Premesse, il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ministeriale e del codice Progetto.

L'U.O. prende atto e accetta che, ai sensi dell'art. 13 della Convenzione tra Ministero e Capofila di cui alle Premesse che i prodotti oggetto di pubblicazione 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 pena pari ai 25% del Finanziamento Unità Operativa.

L'U.O. prende atto e accetta le ipotesi di decurtazione previste ai sensi dell'art. 14 della Convenzione.

L'U.O. prende atto e accetta che, ai sensi dell'art. 13 della Convenzione tra Ministero e Capofila, il Ministero ha facoltà di 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. 13 – DURATA, RECESSO E RISOLUZIONE

Il Contratto ha validità dalla data dell'ultima firma e terminerà i propri effetti solo a seguito dell'estinzione di ogni rapporto connesso al Progetto tra il Capofila e il Ministero, ferma restando la sopravvivenza degli obblighi in esso previsti e che per loro natura esplicano i propri effetti anche dopo la cessazione del Contratto. Ciascuna Parte potrà in qualunque momento recedere per giustificati motivi, dandone comunicazione all'altra Parte almeno 30 giorni prima con raccomandata a/r o PEC agli indirizzi indicati all'art. 20. Il recesso ha effetto decorso 30 giorni dalla data di notifica dello stesso e non incide sulle attività già espletate in relazione al Contratto. In tal caso, le Parti concordano fin d'ora di portare a conclusione le singole intese operative già concordate alla data di efficacia del recesso.

Resta inteso che nei casi di inadempimento di cui all'art. 11, il Capofila ha facoltà di risolvere il presente Contratto mediante comunicazione scritta via PEC o Raccomandata A/R agli indirizzi riportati nell'art. 20, con espresso invito ad adempiere nel termine di 15 giorni decorso inutilmente il quale il Contratto si intenderà risolto senza ulteriori azioni. In tal caso il Capofila provvederà al recupero delle somme eventualmente già erogate comprensive

degli interessi legali maturati, fatta salva la richiesta di risarcimento di ogni correlato e ulteriore danno conseguente l'inadempimento/violazione dell'U.O. che abbiano compromesso, o reso più onerosa per il Capofila il rispetto degli obblighi di cui agli artt. 5 e 6 della Convenzione e dei vincoli previsti dal Bando.

ART. 14 - LEGGE APPLICABILE E FORO COMPETENTE

Le Parti si impegnano a risolvere gli eventuali conflitti concernenti l'applicazione, interpretazione, esecuzione e risoluzione del presente contratto, mediante bonario componimento.

In caso contrario, espressamente convengono di accettare in via esclusiva la giurisdizione del Tribunale dello Stato della Città del Vaticano e successivi gradi, con applicazione delle norme sostanziali e procedurali vigenti in quello Stato, così derogandosi alla giurisdizione del Giudice Italiano. Le norme, i regolamenti e le disposizioni vigenti nello Stato Italiano, nonché quelle di rango comunitario, richiamati nel presente contratto hanno valore pattizio.

ART. 15 – RISERVATEZZA

Nell'esecuzione del Contratto e per i 10 anni successivi alla sua conclusione, le Parti e il personale impegnato nella realizzazione del Progetto si impegnano ad osservare la massima riservatezza, a non divulgare, né utilizzare per alcun scopo diverso da quello necessario per lo svolgimento delle attività previste dal Contratto le informazioni di carattere sanitario, scientifico, aziendale e, più in generale, le informazioni di volta in volta qualificate confidenziali e/o riservate che siano state prodotte dall'altra Parte nell'ambito delle attività progettuali, a non divulgarle a terzi e a utilizzarle esclusivamente per il raggiungimento delle finalità oggetto del Contratto.

L'obbligo della riservatezza non si applica alle informazioni che:

- a. le Parti divulgatrici già detengono al momento della definizione del Contratto;
- b. sono di pubblico dominio;
- c. le Parti ricevono in modo legittimo da terze parti senza essere soggette all'obbligo di riservatezza;
- d. le Parti divulgatrici sviluppano o hanno sviluppato in modo autonomo al di fuori del Contratto;
- e. siano state esplicitamente escluse dall'obbligo di riservatezza dalla Parte che le abbia rivelate.

ART. 16 – TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Le Parti dichiarano di rispettare le disposizioni in materia di protezione dei dati personali previste nel Regolamento Europeo n. 2016/679 (di seguito "RGPD") e nel D. Lgs. n. 196/2003, così come emendato dal D. Lgs. n. 101/2018, e di adempiere agli obblighi derivanti, adottando le misure tecniche e organizzative adeguate a garantire un livello di sicurezza adeguato al rischio.

I dati personali di dipendenti, collaboratori e comunque di qualsivoglia soggetto che opera in nome e per conto di ciascuna Parte (nome, indirizzo e-mail aziendale ecc.), saranno trattati dall'altra Parte, in qualità di autonomo Titolare del trattamento (ai sensi dell'Articolo 4,

paragrafo 1, n.7 del RGPD),unicamente per finalità strettamente correlate e funzionali alla instaurazione ed esecuzione del rapporto contrattuale disciplinato dal presente Contratto, nonché per adempiere ad eventuali obblighi di legge o di regolamento.

I dati saranno trattati nel rispetto dei principi di cui all'art. 5, par. 1 del RGPD, con le modalità meglio descritte nell'informativa ex art. 13 del RGPD che ciascuna Parte rende ai propri interessati e per il periodo di tempo strettamente necessario per il raggiungimento delle finalità sopra descritte.

Le Parti garantiscono che i soggetti interni coinvolti nel trattamento dei dati sono appositamente autorizzati, formati ed istruiti al fine di assicurare l'adeguata sicurezza e riservatezza dei dati personali trattati.

Ai fini dell'esecuzione del presente Contratto non è prevista alcuna comunicazione di dati di pazienti di OPBG. Laddove, come disciplinato all'art. 2, venga concordata la conduzione di uno studio clinico, il Capofila determinerà i rispettivi ruoli privacy attraverso il relativo accordo.

ART. 17 - UTILIZZO DEL NOME, MARCHIO, LOGO, SIMBOLO E ANNUNCI PUBBLICI

Nessuna delle Parti utilizzerà o registrerà in alcuna forma il nome dell'altra Parte, il logo, i simboli, i marchi commerciali o dei servizi, in alcun materiale pubblicitario o promozionale né con altri mezzi (compresi, ma non in forma limitativa, internet, nomi a dominio, o indirizzi URL), né per altri scopi senza previo consenso scritto dell'altra Parte.

In nessuna circostanza le Parti rilasceranno annunci pubblici, comunicati stampa o comunicazioni pubblicitarie riguardanti il Contratto senza il previo consenso scritto dell'altra Parte. Le Parti coopereranno e lavoreranno assieme secondo buona fede per rilasciare dichiarazioni pubbliche congiunte.

11

ART. 18 - DIVIETO DI CESSIONE

È espressamente vietato alle Parti cedere il Contratto in mancanza di previo specifico accordo intervenuto in forma scritta e da queste sottoscritto.

Il mancato rispetto di tale obbligo darà diritto alla Parte non inadempiente di risolvere il Contratto ex art.1456 c.c., senza necessità di diffida e costituzione in mora.

ART. 19 - CONDOTTA ETICA E TRASPARENZA

L'U.O. ha adottato un proprio Modello di Organizzazione, Gestione e Controllo ai sensi del D.Lgs 231/2001 ed un proprio Codice Etico, quest'ultimo disponibile sul sito web <https://www.ao-garibaldi.ct.it/>.

OPBG ha adottato anch'esso un proprio Codice Etico disponibile sul sito web www.ospedalebambinogesu.it.

Ciascuna Parte si impegna ad agire nell'esecuzione del Contratto nel rispetto della normativa vigente, con correttezza e trasparenza, evitando comportamenti atti od omissioni che possano configurarsi quale *mala gestio* con finalità illecita e più in generale che si pongano in contrasto con i principi, i valori e le regole di condotta etica tali da poter generare per l'altra Parte o il proprio personale responsabilità da atto illecito.

La violazione di quanto previsto da questo articolo costituisce grave inadempimento con facoltà la Parte non inadempiente di risolvere il presente Contratto ai sensi e per gli effetti di

cui all'art. 1456 Codice Civile, risultando pregiudicato il rapporto di fiducia tra le Parti, fatte salve le azioni per il risarcimento del danno.

ART. 20 – REFERENTI E COMUNICAZIONI

Referenti Scientifici – il Referente Scientifico, coordinerà la corretta implementazione della Convenzione e il relativo monitoraggio, con riferimento a tutti gli aspetti specialistici afferenti al progetto e la connessa gestione operativa anche assicurando tutto quanto necessario per il rispetto dei correlati obblighi normativi, ivi inclusi quelli in materia di protezione dei dati personali. Il tutto garantendo anche le informazioni di natura meramente operativa, funzionali allo svolgimento del Progetto, da fornire ai Partner ivi incluse le comunicazioni afferenti all'ambito meramente tecnico-scientifico.

Referente Scientifico del Capofila: Responsabile Scientifico OPBG

Referente Scientifico dell'Unità Operativa: Prof. Francesco Frasca, email ffrasca@arnasgaribaldi.it

Referente Amministrativo – Il Referente Amministrativo cura la corretta implementazione e il relativo monitoraggio della Convenzione per tutto quanto concerne gli aspetti amministrativi, con particolare riferimento ai processi di fatturazione. Il tutto garantendo anche le correlate informazioni da fornire ai Partner.

Referente Amministrativo del Capofila: Responsabile Contabilità, Tesoreria e Bilancio.

Referente Amministrativo dell'Unità Operativa: Dott. Ennio Romano, e-mail: eromano@arnasgaribaldi.it

12

Referente di Coordinamento – Il Referente di Coordinamento garantisce la corretta implementazione e il relativo monitoraggio della Convenzione per gli ulteriori aspetti che non siano di natura strettamente specialistica ed operativa o amministrativa propria del Referente specialistico o del Referente amministrativo. Il tutto garantendo ogni connessa interlocuzione con i Partner anche afferente agli adempimenti normativi ivi inclusi quelli in materia di protezione dei dati personali.

Referente di Coordinamento del Capofila: Responsabile del Grant Office

Referente di Coordinamento dell'Unità Operativa: Dott. Daniele Sorelli, e-mail: dsorelli@arnasgaribaldi.it

Tutte le comunicazioni amministrative previste nel presente Contratto dovranno essere effettuate per iscritto agli indirizzi e alle attenzioni di seguito riportati.

Gli indirizzi e le persone cui le comunicazioni devono essere indirizzate possono essere modificati da ciascuna delle parti previa comunicazione scritta all'altra parte secondo le modalità sopra riportate.

Per il Capofila:

- le comunicazioni di pertinenza del Responsabile Scientifico:

Dott.ssa Alessandra Fierabracchi – U.O. – IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Indirizzo Viale San Paolo, 15 - 00144 Roma (RM)
e-mail: alessandra.fierabracchi@opbg.net

- le comunicazioni di pertinenza del Referente Amministrativo:

Dott. Angelo Iunco
e-mail: angelo.iunco@opbg.net

- le comunicazioni di pertinenza del Referente di Coordinamento:

Dott.ssa Sonya Jane Martin
Responsabile della Funzione Gestione della Ricerca Direzione Scientifica – IRCCS
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Viale di Villa Pamphili, 100, 00152 Roma
e-mail: research.contracts@opbg.net
PEC: direzione.scientifica@pec.opbg.net

- le comunicazioni relative alla protezione dei dati personali:

Avv. Angelo Loiacono
Responsabile della Funzione Privacy – IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Viale di Villa Pamphili, 100, 00152 Roma
e-mail: dpo@opbg.net

13

Per l'Unità Operativa:

- le comunicazioni di pertinenza del Referente Scientifico:

Prof. Francesco Frasca
Indirizzo email ffrasca@arnasgaribaldi.it

- le comunicazioni di pertinenza del Referente Amministrativo:

Referente Amministrativo – Dott. Ennio Romano
Indirizzo e- mail: eromano@arnasgaribaldi.it

- le comunicazioni di pertinenza del Referente di Coordinamento:

Dott. Daniele Sorelli
Indirizzo e- mail: dsorelli@arnasgaribaldi.it
Pec: danielesorelli@pec.it

- le comunicazioni relative alla protezione dei dati personali:

DPO: Dott. Davide Morales
Indirizzo e- mail: dmorales@arnasgaribaldi.it

ART. 21 - MODIFICHE

Eventuali modifiche al Contratto potranno essere effettuate solo a mezzo di specifico addendum sottoscritto dai rappresentanti delle Parti muniti di poteri di rappresentanza e firma.

ART. 22 – SOTTOSCRIZIONE

Il Contratto viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente.

Il Contratto sarà sottoposto a registrazione solo in caso d'uso, ai sensi dell'articolo 4 tariffa parte seconda del D.P.R. 26/04/1986, n. 131. Le spese di registrazione sono a carico della Parte richiedente.

ALLEGATI

Si allegano al Contratto, e ne costituiscono parte integrante, i seguenti documenti:

- Allegato 1. Bando;
- Allegato 2. Progetto;
- Allegato 3. Convenzione tra l'Ente Finanziatore e il Capofila;
- Allegato 4. Lettera di accettazione dei termini della Convenzione;
- Allegato 5. Background incluso e materiali messi a disposizione dalle Parti per l'esecuzione del Progetto.

OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

Il Direttore Scientifico

Prof. Andrea Onetti Muda



ARNAS GARIBALDI DI CATANIA

Il Direttore Generale

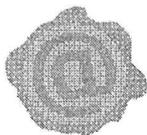
Dott. Giuseppe Giammanco

14

Per presa visione e accettazione:

Il Responsabile Scientifico OPBG

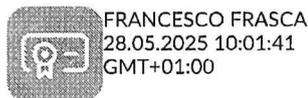
(Dott.ssa Alessandra Fierabracchi)



Per presa visione e accettazione:

Il Referente Scientifico U.O.

(Prof. Francesco Frasca)



Allegato 3

CONVENZIONE TRA L'ENTE FINANZIATORE E IL CAPOFILIA IVI INCLUSO IL PROGETTO

"A causa dell'eccessivo peso del file il documento è stato allegato esternamente"

Allegato 5

BACKGROUND INCLUSO E MATERIALI MESSI A DISPOSIZIONE DALLE PARTI PER L'ESECUZIONE DEL PROGETTO
--

Proprietario (Parte e acronimo)	Background Incluso (inclusi i Materiali)	Tipo di Background Incluso ¹ /Descrizione dei Materiali	Parti che necessitano dell'accesso al <i>Background Incluso/Materiali</i> ²	C'è qualche restrizione legale all'uso del Background Incluso/Materiali? ³
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG)	N/A	N/A	N/A	N/A
ARNAS GARIBALDI DI CATANIA	N/A	N/A	N/A	N/A

¹ Si prega di indicare la natura del *Background* Incluso nel Progetto, inserendolo in una delle seguenti categorie:

- modelli (incl. modelli in vitro, modelli in silico...);
- cellule e colture (cellule del fegato, bioreattori del fegato, banche delle cellule, etc.);
- campioni;
- dati aggregati e anonimi;
- animali (ad es. topi specifici, etc.),
- test;
- metodologie (ad es. biologia del sistema di test, modellazione computazionale, analisi ad alto rendimento, progettazione di database, etc.);
- strumenti (ad es.: strumenti in vivo, strumenti in vitro, trasportatori di farmaci, etc.);
- biomarcatori proprietary;
- materiale di formazione;
- altro: specificare secondo categorie generiche.

² Indicare quale partner del Progetto avrebbe bisogno di accedere a questa conoscenza (per svolgere il progetto o per ulteriori ricerche).

³ Nel momento in cui la Parte condivide il proprio Background all'interno del Progetto, si presuppone che la stessa ne abbia la disponibilità e/o il controllo e che possa pertanto manlevare le altre parti in caso di esercizio del diritto di accesso al Background Incluso.