DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 285 del 20 MAG. 2020

OGGETTO: Parziale rettifica della deliberazione n. 254 del 28.4.2020

DELIBERAZIONE ADOTTATA DAL DIRETTORE GENERALE DOTT. FRANCESCO LAURELLI

SU PROPOSTA DEL
DIRETTORE UOC ORGANIZZAZIONE RISORSE UMANE

accertata la competenza procedurale, sottopone in data 20 MAG. 2020 l'allegata proposta di deliberazione sull'argomento all'oggetto specificato, la cui spesa rientra nel budget assegnato.

Il Responsabile del Procedimento
Il Direttore UOC Organizzazione Risorse Umane
D.ssa Mara Taverriti

IL DIRETTORE UOC ECONOMICO FINANZIARIA

ha registrato contabilmente che

□ il presente provvedimento non comporta spesa

Il Direttore UOC Economico-Finanziaria
Dott.ssa Emilia Martignoni

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 285 del 20 MAG. 2020

IL DIRETTORE GENERALE

Viste

- la DGR n. X/4475 del 10/12/2015 di costituzione, a partire dal 1° gennaio 2016, dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO;

- la DGR XI/1063 del 17/12/2018 di nomina del Dott. Francesco Laurelli quale Direttore Generale dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Gaetano Pini-CTO per il periodo 01/01/2019 - 31/12/2023;

- la deliberazione aziendale n. 1 del 02/01/2019 di presa d'atto della predetta DGR XI/1063/2018 e di insediamento dall'01/01/2019 sino al 31/12/2023 del Dott. Francesco Laurelli quale Direttore Generale dell'ASST G.Pini-CTO.

Premesso:
- che con deliberazione n. 254 del 28.4.2020 è stata sottoscritta la convenzione tra Direzione Generale Welfare Regione Lombardia e questa ASST relativamente al progetto di ricerca no-profit RF-2018-12365439 "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option", di cui è Responsabile Scientifico la prof.ssa Francesca Anna Ingegnoli, da svolgersi presso la UOC Reumatologia Clinica, diretta dal prof. Roberto Caporali, e presso la UOC I Clinica Ortopedica, diretta dal prof. Pietro Simone Randelli;
- che la citata convenzione, allegata alla deliberazione n. 254 del 28.4.2020, era stata trasmessa dalla D.ssa Mariella De Biase, Direzione Generale Welfare Regione Lombardia, con nota mail del 28.1.2020;
- che a seguito dell'approvazione della suddetta deliberazione e della sottoscrizione da parte del Direttore Generale dei relativi allegati, tra i quali la predetta convenzione, con nota mail del 11.5.2020 si è proceduto alla trasmissione alla Direzione Generale Welfare Regione Lombardia della convenzione sopra indicata;
- che con nota mail del 11.5.2020, che allegata forma parte integrante del presente provvedimento, la D.ssa Mariella De Biase, Direzione Generale Welfare Regione Lombardia, comunicava di aver inviato, con la sua precedente del 28.1.2020, un documento di convenzione non idoneo alla fattispecie;
- che la D.ssa Mariella De Biase, in pari data, procedeva alla trasmissione della nuova convenzione;

Ritenuto:
- di rettificare parzialmente la deliberazione n. 254 del 28.4.2020 stralciando la citata convenzione tra Direzione Generale Welfare Regione Lombardia e questa ASST, in quanto non idonea alla fattispecie;
- di procedere all'approvazione e alla sottoscrizione della nuova convenzione così come trasmessa dalla D.ssa Mariella De Biase, Direzione Generale Welfare Regione Lombardia, in data 11.5.2020, che allegata forma parte integrante del presente provvedimento;
- che la deliberazione n. 254 del 28.4.2020 mantiene la sua efficacia per tutto quanto contenuto diverso dalla convenzione che si approva con il presente atto;

Dato atto che il provvedimento non comporta oneri aggiuntivi a carico di questa ASST;

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 285 del 20 MAG. 2020

visti i pareri del Direttore Sanitario, del Direttore Sociosanitario e del Direttore Amministrativo resi per quanto di competenza, ai sensi dell'articolo 3 del D.Lgs. n. 502/1992 e s.m.i.;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti

1- di rettificare parzialmente la deliberazione n. 254 del 28.4.2020 stralciando l'allegata convenzione tra Direzione Generale Welfare Regione Lombardia e questa ASST in quanto non idonea alla fattispecie;

2- di approvare la convenzione trasmessa dalla D.ssa Mariella De Biase, Direzione Generale Welfare Regione Lombardia, così come trasmessa con nota mail del 11.5.2020;

3- di sottoscrivere la convenzione tra Direzione Generale Welfare Regione Lombardia e questa ASST relativamente al progetto di ricerca no-profit RF-2018-12365439 "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option", che allegata forma parte integrante del presente provvedimento;

4- che la deliberazione n. 254 del 28.4.2020 mantiene la sua efficacia per tutto quanto contenuto diverso dalla convenzione che si approva con il presente atto;

5- che il provvedimento non comporta oneri aggiuntivi a carico di questa ASST;

6- che il provvedimento è immediatamente esecutivo ai sensi dell'art. 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n. 23/2015;

7- di disporre la pubblicazione del provvedimento all'Albo Pretorio on line aziendale, ai sensi dell'articolo 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n. 23/2015;

8- di trasmettere il disposto del presente provvedimento agli uffici competenti per gli adempimenti conseguenti.

DIRETTORE GENERALE
(Dott. Francesco Laurelli)

DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Valentino Golao)

DIRETTORE SANITARIO
(Dott. Valentino Lembo)

DIRETTORE SOCIOSANITARIO
(Dott.ssa Paola M.S. Pirola)

UOC Organizzazione Risorse Umane
Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento
Responsabile del Procedimento ai sensi della L. 241/90: Dott.ssa Mara Taverriti
Pratica trattata da: Dott. Paolo Marino
(Atti n. 2020.1.1.6.2)

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 285 del 20 MAG. 2020

RELATA DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è pubblicata all'albo pretorio informatico di quest'Azienda sul sito internet istituzionale, così come previsto dall'art. 32, comma 1, L. 69/2009, e dall'art. 8 del D. Lgs. 33/2013, dal 25 MAG. 2020 e vi rimarrà per quindici giorni consecutivi.

La deliberazione si compone di n. 4 pagine e 119 pagine di allegati

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto
Ilaria Ciancello

Per copia conforme all'originale per uso amministrativo

Milano, lì _____

UOC Affari Generali e Legali
il Funzionario addetto

CONVENZIONE TRA LA REGIONE LOMBARDIA E L'AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE PINI-CTO, QUALE ENTE ATTUATORE DEL PROGETTO DI RICERCA MINISTERIALE FINALIZZATA (EX ART. 12 E 12 BIS D.LGS. 502/92 E S.M.I.) RF-2018-12365439 DENOMINATO "*TARGETING* ***THE SHP-2 PHOSPHATASE IN HUMAN RHEUMATOID ARTHRITIS FIBROBLAST-LIKE SYNOVIOCYTES: AN INNOVATIVE THERAPEUTIC OPTION.*****" CUP D44I19005010001.**

PREMESSO che:

- gli artt. 12 e 12 bis del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e s.m.i. riservano una quota pari all'1% del Fondo Sanitario Nazionale ai finanziamenti delle attività di ricerca in ambito sanitario e disciplinano lo svolgimento delle relative attività individuando i soggetti che possono concorrere alla realizzazione dei progetti di ricerca;

- la d.g.r. n. IX/2153 del 18.07.2014 *"Determinazioni in merito ai criteri e modalità per l'attuazione del programma nazionale di ricerca sanitaria (PNRS) attuato attraverso i bandi annuali di ricerca finalizzata/giovane ricercatore e in conto capitale (di concerto con l'Assessore Melazzini)"*, in particolare:
  - ha approvato i criteri e le modalità di selezione da parte di Regione Lombardia dei progetti di ricerca proposti come capofila dalle proprie strutture ospedaliere e sanitarie in risposta ai bandi ministeriali, in attuazione del Programma nazionale di ricerca sanitaria, nonché i criteri e le modalità per il rilascio dei pareri di competenza regionale per i progetti degli IRCCS;
  - ha demandato alla Direzione Generale Salute, ora DG Welfare, tutti gli adempimenti derivanti dal bando e dalla delibera stessa, tra i quali la sottoscrizione della convenzione tra Regione Lombardia e Ministero della Salute e tra Regione Lombardia e l'Ente attuatore, relativa alle modalità di attuazione dei progetti ammessi al finanziamento;

- il Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in sanità -, in data 03/04/2018, ha pubblicato il "*Bando ricerca finalizzata 2018-esercizi finanziari 2065 e 2017*", al quale la Direzione Generale Welfare ha aderito, presentando 44 progetti, esaminati da una Commissione di valutazione istituita con d.d.g. Welfare n. 16429 del 14.11.2019 e ritenuti idonei sotto il profilo della coerenza con il bando nazionale e con la programmazione regionale e dell'impatto sul sistema sanitario regionale, secondo i criteri di cui alla d.g.r. n IX/2153/2014;

- con nota prot. n. 0001506-04/04/2019-DGRIC-MDS-P, il Ministero ha comunicato l'ammissione al finanziamento ministeriale del progetto **RF-2018-12365439** denominato "***Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option***", assegnando Euro 418.888,89;

- il progetto è coordinato dall Prof. ssa Francesca Anna Ingegnoli, (responsabile scientifico) convenzionata con l'ASST Pini-CTO;

- la convenzione tra Regione Lombardia, il Ministero della Salute è stata è stata sottoscritta in data 28.10.2019 e registrata dall'Ufficio Centrale di Bilancio con visto n. 1038 del 21.11.2019;

- la Direzione Generale Welfare sottopone all'Azienda la presente convenzione per disciplinare i tempi e le modalità di realizzazione del progetto, nonché del monitoraggio tecnico-scientifico ed economico-amministrativo e del trasferimento delle risorse ministeriali, che siano coerenti e

conseguenti a quelli già definiti nella convenzione tra Regione e Ministero;

TRA

Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare, Codice Fiscale 80050050154, rappresentata dal Direttore Generale pro-tempore Dott. Luigi Cajazzo, domiciliato ai fini della carica presso la sede della Direzione, in P.za Città di Lombardia 1, 20124 Milano,

E

L'Azienda Socio Sanitaria Territoriale Pini-CTO - Codice Fiscale 80064670153 rappresentata dal Direttore Generale pro-tempore Dott. Francesco Laurelli, domiciliato, ai fini della presente convenzione, presso la sede dell'Azienda stessa in P.za A. Ferrari 1-20122 Milano

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1 - Premesse
Le premesse costituiscono parte integrante della presente convenzione.

Art. 2 - Oggetto della convenzione
La presente convenzione disciplina il rapporto di collaborazione tra Regione Lombardia-DG Welfare (di seguito Regione) e l'Azienda Socio Sanitaria Territoriale Pini-CTO di Milano (di seguito Ente attuatore) per la realizzazione del progetto di ricerca, di durata triennale, **RF-2018-12365439 Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.**, finanziato dal Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in sanità- (di seguito Ministero), secondo quanto stabilito dal piano esecutivo e dai suoi allegati, contenuto nella convenzione tra Regione e il Ministero, allegato parte integrante del presente accordo (allegato 1).

Art. 3 – Risorse
Il finanziamento ministeriale per la realizzazione del progetto, come definito nella convenzione tra Regione e Ministero, ammonta ad un importo complessivo pari a euro 418.888,89.

Art. 4 - Impegni delle parti
Le parti si impegnano, ciascuna per quanto di competenza, a realizzare il progetto di ricerca.
In particolare:

- all'Ente attuatore del progetto compete la gestione economica e amministrativa del progetto, l'utilizzazione delle risorse per la realizzazione delle attività previste secondo il piano economico approvato, il trasferimento delle quote di competenza alle eventuali unità operative coinvolte, la rendicontazione economica delle spese sostenute, l'invio ufficiale della documentazione di cui all'art. 6 e della richiesta di proroga, di rimodulazione economica, di variazione del piano esecutivo e di qualunque altra comunicazione inerente al progetto, conserva a norma di legge gli originali dei documenti comprovanti le spese sostenute e li rende disponibili per eventuali controlli disposti dal Ministero o da Regione sia durante la realizzazione del progetto che dopo il termine dello stesso;
- alla Regione, quale Destinatario Istituzionale dei fondi per la ricerca finalizzata del Ministero, compete il trasferimento del finanziamento ministeriale all'Ente attuatore, il monitoraggio delle attività nel rispetto del piano esecutivo ed economico e del cronoprogramma, la validazione e

l'invio al Ministero della documentazione di cui al punto 6, nonché di ogni altra comunicazione inerente al progetto di ricerca e la gestione dei rapporti con il Ministero della Salute.

Art. 5 – Responsabile scientifico

II Responsabile scientifico del progetto esercita le seguenti funzioni:

- si impegna a svolgere l'attività di ricerca in via esclusiva presso l'Ente attuatore;
- dà avvio alle attività progettuali entro 30 giorni dalla comunicazione ministeriale di avvenuta registrazione della Convenzione tra Regione e il Ministero e ne dà comunicazione a Regione;
- presidia il regolare svolgimento dei lavori come da progetto esecutivo;
- assicura il coordinamento con le unità operative coinvolte nel progetto;
- propone a Regione eventuali modifiche del progetto esecutivo, con istanza oggettivamente motivata, ai sensi del successivo art. 10, che Regione inoltrerà al Ministero;
- garantisce che il finanziamento ministeriale venga speso nel rispetto dei tetti di budget stabiliti per le varie unità operative nel progetto originario o successivamente autorizzati dal Ministero, ai sensi del successivo art. 10;
- propone a Regione un'eventuale proroga del termine del progetto, nei tempi previsti dal successivo art. 9 con istanza oggettivamente motivata, che Regione inoltrerà al Ministero;
- predispone la relazioni scientifica intermedia e finale di cui al successivo art. 6;
- inoltra a Regione qualsiasi documentazione relativa al progetto tramite l'Ente attuatore.

Art. 6 - Termini di invio e contenuto delle relazioni intermedia e finale

1. L'Ente attuatore invierà a Regione la relazione scientifica intermedia relativa ai primi 18 mesi di attività sottoscritta dal Responsabile Scientifico, entro i 40 giorni successivi alla scadenza di tale termine.
   La relazione intermedia dovrà contenere la descrizione delle attività svolte dalle singole Unità Operative e dovrà essere accompagnata da un documento di sintesi, che descriva nella globalità lo stato di avanzamento dei lavori di ricerca, inclusa la descrizione delle attività realizzate da eventuali Enti co-finanziatori.
2. L'Ente attuatore invierà a Regione, entro i 40 giorni successivi al termine naturale o prorogato del progetto, la relazione finale, sottoscritta digitalmente dal Responsabile Scientifico, unitamente a copia dei lavori pubblicati, e il resoconto economico complessivo e analitico delle spese sostenute, sottoscritte digitalmente dal Responsabile Scientifico e dal Legale Rappresentante dell'Ente attuatore.
   La relazione finale dovrà dimostrare la coerenza dell'attività svolta con il progetto esecutivo approvato e gli obiettivi raggiunti e dovrà descrivere quanto posto in essere da eventuali Enti co-finanziatori.
   L'Ente attuatore invierà a Regione, contestualmente alla relazione e al rendiconto economico finale, copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e comunicherà il repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
3. Regione ha la facoltà di chiedere al Responsabile Scientifico integrazioni e chiarimenti sia di propria iniziativa che su richiesta del Ministero e questi è tenuto a fornirli entro i 15 giorni successivi.
4. Per le relazioni e la rendicontazione di cui sopra, si dovranno, altresì, utilizzare i formati indicati dal Ministero della Salute, scaricabili dal WORKFLOW della RICERCA.

Art 7- Sospensione e decurtazione del finanziamento

Il Ministero ha la facoltà di sospendere il finanziamento e procedere al recupero delle somme erogate comprensive degli interessi legali maturati nei seguenti casi:

- dalla relazione intermedia si evince che sono ampiamente disattesi gli obiettivi intermedi di cui al piano esecutivo;
- dalla relazione finale e dalle successive integrazioni fornite al Ministero si evince che sono stati disattesi gli obiettivi finali di cui al piano esecutivo;
- mancato invio delle integrazioni richieste alla relazione finale;
- mancato invio della relazione intermedia o mancato rispetto dei tempi;
- mancato invio della documentazione finale oppure invio della stessa dopo i 180 giorni dalla conclusione del progetto;
- modifiche al piano esecutivo o economico non preventivamente autorizzate dal Ministero.

1. Il Ministero ha la facoltà di rinviare l'erogazione della seconda rata di finanziamento alla valutazione positiva della relazione finale, quando dalla relazione intermedia si evinca che gli obiettivi intermedi non siano stati pienamente raggiunti o la ricerca sia stata condotta in modo difforme dal piano esecutivo.
2. Il Ministero ha la facoltà, nell'ipotesi in cui la relazione intermedia o finale non consentano di esprimere un compiuto motivato parere favorevole, di sottoporre il dossier - per le valutazioni - al Comitato tecnico sanitario sez. c). In tal caso l'Ente attuatore s'impegna fin d'ora ad accettare quanto sarà deciso dal suddetto Comitato.
3. Il Ministero ha la facoltà di applicare le seguenti decurtazioni alla rata di saldo, nell'ipotesi in cui la documentazione richiesta alla conclusione del progetto sia trasmessa in ritardo:
    - decurtazione del 10% in caso di invio in un periodo compreso tra il sessantunesimo ed il novantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto
    - decurtazione del 20% in caso di invio in un periodo compreso tra il novantunesimo ed il centottantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto
4. Il Ministero ha la facoltà di applicare decurtazioni all'intero finanziamento o alla rata di saldo nelle ipotesi di cui al successivo art.12.
5. Nell'ipotesi in cui il Ministero sospenda e proceda al recupero delle somme erogate nei confronti di Regione o rinvii l'erogazione della rata intermedia o decurti il finanziamento, Regione procederà nello stesso modo nei confronti dell'Ente attuatore.

Art. 8 - Durata della convenzione

La presente convenzione decorre dalla sua sottoscrizione e ha validità fino al termine del progetto di ricerca, previsto per il 23 dicembre 2022, salva concessione della proroga da parte del Ministero.

Art. 9 - Proroga del progetto

Il progetto può essere prorogato da parte del Ministero della Salute, per un periodo non superiore a 12 mesi, su istanza motivata firmata digitalmente del Responsabile Scientifico del progetto, che deve essere inviata a Regione dopo la presentazione della relazione intermedia e fino agli 11 mesi antecedenti il termine del progetto..

Art. 10 - Modifiche al Progetto di Ricerca

1. A partire dal 6° mese successivo all'avvio del progetto e fino agli 11 mesi antecedenti il termine del progetto, può essere chiesta a Regione la modifica del piano esecutivo ed economico, laddove riguardi una diversa ripartizione del finanziamento tra le varie unità operative con nota firmata digitalmente dal Responsabile Scientifico.
2. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata, deve essere indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati e non deve comportare un aumento del finanziamento ministeriale.
3. Le modifiche di cui al punto 1 saranno efficaci solo dopo l'approvazione del Ministero.

4. In caso di una eventuale necessità di una ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale modifica solo dopo 6 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale.
5. La modifica inerente la distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, non necessita di autorizzazione ministeriale, ma va preventivamente comunicata a Regione che deve verificare il rispetto delle percentuali previste dal bando.

Art. 11- Modalità di erogazione dei finanziamenti

1. Il finanziamento ministeriale necessario per lo svolgimento della ricerca viene trasferito da Regione all'Ente attuatore entro 60 giorni dal verificarsi delle seguenti condizioni:
   - la prima rata - pari a euro **209.444,45** - dopo la sottoscrizione della presente convenzione e la comunicazione di avvio attività;
   - la successiva rata - pari a euro **125.666,66** - allo scadere dei 18 mesi di attività, previa approvazione della relazione scientifica intermedia da parte del Ministero;
   - il saldo – pari a euro **83.777,78** - alla conclusione del progetto dopo l'approvazione da parte del Ministero della Salute della relazione conclusiva e del resoconto economico complessivo;
2. L'Ente attuatore provvederà a trasferire il finanziamento ministeriale alle Unità Operative coinvolte nell'attività progettuale, sulla base di accordi specifici.
3. Il finanziamento, in base all'attuale normativa, è fuori dal campo di applicazione IVA (così come indicato nelle risoluzioni del Ministero delle Finanze n. 550412 del 5.7.89 e n. 430091 dell'1.3.90).

Art. 12 – Prodotti, risultati e pubblicazioni

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto é regolamentata dalla normativa vigente in materia, ferma restando la possibilità degli Enti del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa autorizzazione del Ministero e della Regione.
2. Il trasferimento a terzi di diritti anche parziali sulla ricerca o sui suoi risultati o su eventuali brevetti derivanti è subordinato all'autorizzazione del Ministero.
3. Il Ministero potrà dare direttamente diffusione pubblica, anche attraverso il proprio sito web, dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.
4. Qualsiasi documento o prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti il progetto, per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero, deve contenere l'indicazione che gli stessi sono stati ottenuti con il finanziamento del Ministero. La violazione di questa disposizione comporterà il non riconoscimento dei costi per le pubblicazioni.
5. Il Ministero provvede ad applicare decurtazioni del finanziamento nei seguenti casi:
   - decurtazione del 10% dell'intero finanziamento per mancato invio delle pubblicazioni al termine del progetto;
   - decurtazione del 5% dell'intero finanziamento nell'ipotesi di mancata menzione del finanziamento del Ministero della Salute e del codice di progetto nelle pubblicazioni;
   - decurtazione del 5% della rata a saldo nell'ipotesi in cui solo alcune pubblicazioni recano la menzione del finanziamento del Ministero della Salute.

Art. 13 - Beni e strumenti

I beni e gli strumenti necessari per l'esecuzione del presente progetto, possono essere posti a carico dei fondi ministeriali qualora acquisiti a mezzo leasing, noleggio, ovvero in comodato d'uso, per un periodo pari alla durata del progetto.

E' fatto divieto di utilizzare i fondi del Ministero della Salute per l'acquisto diretto di apparecchiature e materiale inventariabile e per il pagamento di quote parte stipendiali a favore del personale dipendente, ad eccezione dei contratti posti in essere per l'attuazione della ricerca, secondo la normativa vigente e nei limiti delle previsioni del Bando.

Art. 14 - Trattamento dati ***personali personali ai sensi del d.lgs 196/2003, del Regolamento UE 2016/679-GDPR e del D.Lgs 10 agosto 2018, n. 101***

Le parti si impegnano a trattare i dati personali per le finalità amministrative connesse all'esecuzione della presente convenzione. in conformità al disposto del D. Lgs. n. 196/2003 ("Codice in materia di protezione dei dati

Titolare del trattamento dei dati è la Giunta Regionale nella persona del Legale Rappresentante.

Responsabile del trattamento per l'Ente attuatore è il Direttore Generale, il cui atto di nomina ai sensi della dgr n. XI/812 del 19.11.2018 costituisce l'allegato 2, parte integrante, della presente convenzione.

Art. 15 - Foro competente

Per ogni controversia che possa verificarsi in ordine all'adempimento della presente convenzione, le parti eleggono il Foro di Milano.

Art. 16 - Tracciabilità dei flussi finanziari e codice CUP

Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti la tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell'art. 3 Legge 13 agosto 2010 n. 136 e successive modifiche e integrazioni e di quelle sul Codice Unico di Progetto di cui alla Legge 16 gennaio 2003, n.3.

Art. 17 - Altre norme

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

L'imposta di bollo, se dovuta, ai sensi del D.P.R, 26.10.1972, n.642 e successive modificazioni, verrà assolta mediante pagamento con F24EP a seguito del perfezionamento della convenzione.

Art. 18 - Conformità atto

La presente convenzione viene sottoscritta con firma digitale, ai sensi dell'articolo 24 del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82.

Letto, approvato e sottoscritto:

Per la Regione Lombardia – Direzione Generale Welfare:
Il Direttore Generale
Dott. Luigi Cajazzo

Per l'ASST Pini-CTO
Il Direttore Generale
Dott. Francesco Laurelli

DiKe Versione 5.5.0 - Data: 25.05.2020 12:29:15 - Esito Firme

Nome File	Esito Verifica	Verifica alla Data	Algoritmo Digest	Firmatario	Cod. Fiscale	Organizzazione
convenzione progetto Ingegnoli completa.pdf.p7m (Firme totali apposte: 1)	Certificato di CA non trovato	verifica alla data? clicca qui...	SHA-256	FRANCESCO LAURELLI	TINIT-LRLFNC66B22F205Z	NON PRESENTE

Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITA'
Ufficio 4

Convenzione tra il Ministero della salute, il destinatario istituzionale **Regione Lombardia** e, per conoscenza, il PI della ricerca **FRANCESCA ANNA INGEGNOLI**, per la regolamentazione dello svolgimento dei progetti di ricerca finalizzata, relativi al bando della ricerca 2018, esercizi finanziari 2016-2017, afferenti alla tipologia progettuale - **Ricerca finalizzata ordinaria** - **"Theory Enhancing"**.

Convenzione progetto RF-2018-12365439

Premesso che

ai sensi di quanto disposto dall'art. 12 e dall'art. 12 bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992 n.502, come modificato e integrato dal decreto legislativo n. 229/1999, concernenti il finanziamento da parte del Ministero della salute dei progetti di ricerca presentati dai destinatari istituzionali, individuati dalla normativa stessa, si rende necessario - ai fini dello svolgimento dei progetti di ricerca finalizzata, relativi agli anni finanziari 2016-2017 e approvati dal Comitato Tecnico Sanitario – sezione c), nelle riunione del 19 febbraio 2019, disciplinare i conseguenti rapporti di collaborazione e finanziari;

l'art.7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ha individuato gli uffici in cui si articola la Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, individuando, fra le altre, le specifiche competenze assegnate all'ufficio 4 della stessa;

con DPCM 7 agosto 2017, registrato alla Corte dei Conti il 14 settembre 2017, foglio 2000, è stato rinnovato al Dr. Giovanni Leonardi, l'incarico di direttore generale della direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, a decorrere dal 15 settembre 2017;

con il Decreto Direttoriale del 12 marzo 2019, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio in data 26 marzo 2019 al n. 743, con il quale la dr.ssa Maria Teresa Camera è stata autorizzata all'esercizio del potere di spesa sul capitolo 3398, piani gestionali 1, 83, 84 e 87 ad esclusione degli importi destinati agli Irccs;

con decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'istruzione dell'università e della ricerca, in data 20 dicembre 2017, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio il 4 gennaio 2018 con il visto n. 8, con il quale, in sostituzione del decreto in data 6 dicembre 2016 del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, è stato approvato per gli anni finanziari 2016-2017 un unico bando della ricerca finalizzata in cui sono confluite le somme relative all'anno finanziario 2016, pari a euro 50.000.000,00 e quelle relative all'anno finanziario 2017 pari ad euro 45.000.000,00 per complessivi euro 95.000.000,00;

con decreto in data 7 dicembre 2016, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio il 27 gennaio 2017, con visto n. 696 - impegno n. 13726, con il quale è stata autorizzata la spesa di € 50.000.000,00 per il finanziamento delle attività di ricerca finalizzata relativa all'anno finanziario 2016;

con decreto in data 21 dicembre 2017, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio il 28 dicembre 2017, con visto n. 1636, impegno 16148 con il quale è stata autorizzata la spesa di € 45.000.000,00 per il finanziamento dei progetti di ricerca di cui al bando della ricerca finalizzata 2016/2017 relativa all'anno finanziario 2017;

in data 3 aprile 2018 è stato pubblicato sul portale del Ministero della salute il bando della ricerca finalizzata 2018, relativo agli anni finanziari 2016-2017;

nella riunione del 19 febbraio 2019 il Comitato tecnico sanitario sezione c) e d) ha approvato - per ciascuna delle tipologie progettuali (ad esclusione di quella relativa ai programmi di rete) previste dal bando della ricerca finalizzata 2018 relativa agli anni finanziari 2016-2017 - la graduatoria finale, nonché il finanziamento da destinare ai progetti collocatisi in posizione utile;

in conformità alle decisioni del Comitato tecnico sanitario, con decreto direttoriale del 26 marzo 2019 - registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 4 aprile 2019 con visto n.308 - è stata approvata la graduatoria, distinta per ciascuna tipologia progettuale prevista nel più volte richiamato bando della ricerca finalizzata 2018 - relativo agli anni finanziari 2016-2017- nella quale è indicata, per ciascun progetto collocatosi in posizione utile ai fini del finanziamento, la somma destinata da questo Ministero per la realizzazione del progetto medesimo.
In detto provvedimento è menzionato il progetto **RF-2018-12365439** denominato "***Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.***" - Destinatario istituzionale - **Regione Lombardia** – utilmente collocato nella specifica graduatoria ed al quale è stato attribuito un finanziamento complessivo di **€418.888,89 (quattrocentodiciottomilaottocentoottantotto/89**).

TANTO PREMESSO SI STIPULA E CONVIENE QUANTO SEGUE
TRA

Il Ministero della salute
rappresentato dalla dr.ssa Maria Teresa Camera – Direttore dell'Ufficio 4 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità;

E

Il Destinatario Istituzionale
Regione Lombardia
(nel prosieguo denominato Destinatario Istituzionale)
rappresentato da - **Dott. Luigi Cajazzo** – (Legale rappresentante)

Articolo 1

1. Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

Articolo 2

La presente convenzione regola l'affidamento da parte del Ministero della salute – Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità al destinatario istituzionale del progetto di ricerca finalizzata, **RF-2018-12365439** dal titolo ***"Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.***

1. Il principal investigator è individuato nella persona del/la dott./dott.ssa **FRANCESCA ANNA INGEGNOLI, codice fiscale NGGFNC71E49B019O.**

Articolo 3

1. Il finanziamento è di **€418.888,89 (quattrocentodiciottomilaottocentoottantotto/89)** a valere sui fondi del *capitolo 3398/1 ed i seguenti perenti 3398/83-84-87.*

Articolo 4

1. Il destinatario istituzionale ed il principal investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel piano esecutivo presentato e approvato dal Ministero della salute (*di seguito* Ministero) ed in ottemperanza a quanto previsto dal Bando per la ricerca finalizzata 2018 relativo agli anni finanziari 2016-2017 di cui in premessa.
2. Costituiscono parte integrante della presente convenzione i seguenti allegati:

- il progetto (piano esecutivo);
- la scheda del piano finanziario;
- la documentazione richiesta da questo Ministero relativa all'avvio della procedura di convenzionamento - ovverosia:
    - le dichiarazioni indicanti le unità operative coinvolte nel progetto;
    - la dichiarazione con la quale il destinatario istituzionale attesta che il principal investigator svolgerà la propria attività, relativamente al progetto in questione, esclusivamente presso la struttura del S.S.N. all'uopo individuata dal destinatario istituzionale medesimo;
    - il cronoprogramma;
    - il parere positivo del comitato etico e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n.26 del 4 marzo 2014, ove previsti;
    - il certificato AIRE (Anagrafe degli italiani residenti all'estero) nel caso di collaborazione con ricercatori italiani residenti e operanti all'estero.

Articolo 5

1. La presente convenzione ha la durata di tre anni prorogabile eventualmente di ulteriori 12 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 trenta (30) giorni dalla data di trasmissione della comunicazione con la quale questo Ministero informa il destinatario istituzionale della avvenuta registrazione della presente convenzione, da parte dell'Ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero.
3. La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per il destinatario istituzionale ed il principal investigator, diventa efficace per il Ministero a seguito della registrazione da parte dell'organo di controllo.
4. Il destinatario istituzionale, entro e non oltre il termine di cui al comma 1 del presente articolo, con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal principal investigator della ricerca, comunica:
    - la data di inizio delle attività progettuali;
    - il numero del codice unico del progetto (CUP) di cui alla legge 16 gennaio 2003, n.3;
    - la richiesta di erogazione della prima rata di finanziamento.
5. Il monitoraggio e la verifica del raggiungimento degli obiettivi del progetto di ricerca di cui alla presente convenzione sono affidati alla Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in Sanità, Ufficio 4.
6. La scheda del piano finanziario è 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 a giustificazione di tali costi. Il destinatario istituzionale si impegna a rispettare le quote percentuali previste dal bando per le varie voci di costo che saranno calcolate sulle sole spese eleggibili dopo verifica da parte del Ministero della salute.
7. Le parti convengono che le comunicazioni relative al progetto di cui trattasi siano effettuate attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca a disposizione dei destinatari istituzionali.
8. Il destinatario istituzionale attraverso il proprio rappresentate legale, nonché il principal investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti la ricerca.

Articolo 6

1. La prima rata del finanziamento è pari a **€209.444,45** (**duecentonovemilaquattrocentoquarantaquattro/45**) e la procedura per il pagamento della stessa è avviata solo a seguito dell'accertamento da parte del Ministero degli avvenuti adempimenti di cui al comma 2 e 4 dell'articolo 5 della presente.
2. La seconda rata del finanziamento è pari ad **€125.666,66** (**centoventicinquemilaseicentosessantasei/66**) ed è erogata dopo la trasmissione da parte del

destinatario istituzionale della relazione intermedia di cui al successivo art. 7 e solo a seguito della valutazione positiva della stessa da parte del Ministero.

3. La terza rata, a saldo del finanziamento, è pari ad **€83.777,78 (ottantatremilasettecentosettantasette/78)**. Essa è corrisposta una volta accertata la sussistenza dei requisiti di cui al successivo articolo 9 e solo a seguito della valutazione positiva della relazione finale da parte del Ministero.
4. A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il destinatario istituzionale 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.

Articolo 7

1. Allo scadere dei 18 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre i sessanta (60) giorni da tale termine, il destinatario istituzionale trasmette al Ministero la relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca - sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante del destinatario istituzionale e dal principal investigator - contenente la descrizione delle attività svolte dalle singole unità operative da cui risulti il regolare svolgimento del progetto secondo quanto riportato nel piano esecutivo . Tale relazione deve essere accompagnata da un documento di 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.
2. Il Ministero ha facoltà, previa comunicazione preventiva al destinatario istituzionale, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento ed il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora il destinatario istituzionale non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
3. il Ministero, previa comunicazione preventiva al destinatario istituzionale, ha facoltà di non erogare la seconda rata di finanziamento, subordinandola all'eventuale 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 piano esecutivo approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere alla erogazione della seconda rata contestualmente al saldo.
4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al destinatario istituzionale, ha facoltà di sottoporre alle valutazioni 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 destinatario istituzionale ai fini del prosieguo della convenzione.

Articolo 8

1. A partire dal 6° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 12 mesi prima della scadenza del progetto, il destinatario istituzionale, con nota firmata dal proprio rappresentate legale e dal principal investigator - può apportare modifiche al piano esecutivo, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, solo se approvato dal Ministero con espresso e formale atto preventivo di assenso e purché non comportino un aumento del finanziamento a carico del Ministero. Non è consentito oltre tale periodo avanzare richieste di modifica. In caso di una eventuale necessità di una ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale modifica solo dopo 6 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale.
2. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del destinatario Istituzionale che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali previste dal bando.
3. 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.
4. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il destinatario istituzionale potrà procedere alle 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

destinatario istituzionale, sia alla sospensione del finanziamento nonché al recupero dell'importo erogato.

Articolo 9

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di trentasei mesi - e comunque non oltre sessanta (60) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca – ai fini dell'erogazione del saldo, il destinatario istituzionale, 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:
   a) la relazione finale della ricerca contenente quanto posto in essere da eventuali Enti co-finanziatori, documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il programma esecutivo approvato e gli obiettivi raggiunti;
   b) copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca di cui all'articolo 1 della presente;
   c) la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
   d) indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
2. Tutta la soprarichiamata documentazione deve essere redatta utilizzando esclusivamente la modulistica reperibile sul sistema Workflow della ricerca.
3. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero presso il destinatario istituzionale, che deve provvedere alla relativa custodia.
4. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui alle lettere a) b) c) d) del comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il sessantunesimo ed il novantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
5. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui alle lettere a) b) c) d) del comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il novantunesimo ed il centottantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
6. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al destinatario istituzionale, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale nonché per il recupero delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui alle lettere a) b) c) d) del comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il centottantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
7. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al destinatario istituzionale, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 30 giorni, qualora:
   - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità di quanto previsto nel piano esecutivo e nel piano finanziario approvati;
   - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
8. 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 destinatario istituzionale delle richiesta di cui al precedente comma 7.
9. Il Ministero comunica al destinatario istituzionale il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine alla 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 dalla istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al piano esecutivo.
10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al destinatario istituzionale, ha facoltà di 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 favorevole. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il destinatario istituzionale ai fini del prosieguo della convenzione.

Articolo 10

1. Il Ministero della salute – Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, in via autonoma o sentito il Comitato Tecnico Sanitario, ha facoltà di chiedere chiarimenti e può disporre verifiche in ogni momento e anche durante lo svolgimento della ricerca.

Articolo 11

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di mesi 12 dalla data di scadenza, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del destinatario istituzionale e del principal investigator.
1. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata dopo la presentazione della relazione intermedia di cui all'articolo 7 e fino a 12 mesi precedenti il termine del progetto con formale e motivata istanza da parte del destinatario istituzionale e del principal investigator che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

Articolo 12

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 contraente 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. 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 Dicastero - deve contenere l'indicazione del finanziamento ministeriale e del codice del progetto finanziato.
4. 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.
5. Il Ministero provvede ad una decurtazione pari al 10% dell'intero finanziamento, nel caso in cui il destinatario istituzionale al termine delle attività progettuali non inoltri documentazione relativa a quella indicata alla lettera b) del comma 1 dell'articolo 9.
6. Il Ministero provvede ad una decurtazione pari al 5% dell'intero finanziamento, nel caso in cui il destinatario istituzionale al termine delle attività progettuali non inoltri documentazione relativa a quella indicata alla lettera d) del comma 1 dell'articolo 9.
7. Il Ministero provvede ad una decurtazione pari al 5% dell'intero finanziamento, nel caso in cui il destinatario istituzionale al termine delle attività progettuali inoltri documentazione relativa a quella indicata alla lettera b) del comma 1 dell'articolo 9 priva della menzione del Ministero della salute e del codice progetto.
8. Il Ministero provvede ad una decurtazione pari al 5% della rata del saldo, nel caso in cui il destinatario istituzionale al termine delle attività progettuali inoltri documentazione relativa a quella indicata alla lettera b) del comma 1 dell'articolo 9 dalla quale risulti che solo alcune pubblicazioni prodotte recano la menzione del Ministero quale istituzione finanziatrice e del codice progetto.
9. Le parti convengono che il Ministero della salute 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.

Articolo 13

1. I beni e gli strumenti necessari per l'esecuzione del presente progetto di ricerca possono essere posti a carico dei fondi ministeriali qualora acquisiti a mezzo leasing, noleggio ovvero in comodato d'uso, per un periodo pari alla durata del progetto.
2. È fatto divieto di utilizzare i fondi del Ministero della salute per l'acquisto diretto di apparecchiature e materiale inventariabile.

3. Per il pagamento di quote parte stipendiali è riconosciuto un contributo fisso al limite di euro 38.000,00 l'anno per *"full time equivalent"*, nei limiti del 50% del finanziamento complessivo del progetto ovverosia della quota totale rendicontata a carico del Ministero della salute e riconosciuta eleggibile.

Articolo 14

1. Le parti contraenti prendono atto che il finanziamento del presente progetto di ricerca afferisce alla gestione dei fondi per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione, "Ricerca Scientifica" *capitolo 3398/1 ed i seguenti perenti 3398/83,84 e 87, ad esclusione degli importi destinati agli IRCCS,* di pertinenza del centro di responsabilità Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, dello stato di previsione del Ministero della salute, in relazione a quanto disposto dal decreto legislativo n. 502/1992 e successive modifiche ed integrazioni.

Articolo 15

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 successive modifiche ed integrazioni.
2. In considerazione di quanto disposto dal comma 5 del medesimo articolo, che fa esplicito riferimento al Codice Unico di Progetto (CUP), di cui alla legge 16 gennaio 2003, n. 3, il Destinatario Istituzionale si impegna a comunicare al Ministero della salute - Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità - il numero di Codice Unico di Progetto (CUP) al momento della comunicazione di cui all'articolo 5 comma 4 della presente convenzione.

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

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

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

per il Destinatario Istituzionale
Regione Lombardia
Dott. Luigi Cajazzo – (Legale rappresentante)
Codice fiscale **LGUCZZ68M29F061W**

Il presente atto è sottoscritto per presa visione
il principal investigator - **FRANCESCA ANNA INGEGNOLI**
Codice fiscale **NGGFNC71E49B019O**

Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 esercizio finanziario anni 2016-2017	**Project Title:** Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Major Diagnostic Category*: Ematologia e Immunologia

Project Classification IRG: Musculoskeletal, Oral and Skin Sciences

Project Classification SS: Arthritis, Connective Tissue and Skin - ACTS

Project Keyword 1: Rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjogren¿s syndrome, osteoarthritis, scleroderma, psoriatic arthritis, spondyloarthropathies, vasculitides, polymyalgia rheumatica, fibromyalgia, palindromic arthritis, Lyme arthritis, septic arthritis, juvenile arthritis, polymyositis, dermatomyositis, crystal-induced diseases, and undifferentiated connective tissue diseases.

Project Keyword 2: Synoviocytes

Project Keyword 3: Phosphatases

Project duration (months): 36

Project Request: **Animals:** [X] **Humans:** [X] **Clinical trial:** [X]

The object/s of this application is/are under patent copyright Y/N: [ ]

Operative Units / WP

	INSTITUTION	Department/Division/Lavoratory	Role in the project
1	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, Divisione di Reumatologia Clinica	Study coordination. Patient recruitment, assessment and follow-up. Dissemination.
2	University of California San Diego	Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Clinical Translational Research Institute	Human tissue sample analysis. Animal model. Dissemination.
3	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Ortopedia/Traumatologia e Chirurgie Specialistiche, I Clinica Ortopedica	Patient recruitment. Human tissue sample collection and processing.

Investigators, Institution and Role in the Project

	Co-PI	Under40	Key Personnel	Institution/Org./Pos.	Role in the project	Birth Date
1			Bottini Nunzio	University of California San Diego	Human tissue sample analysis. Animal model.	06/10/1972
2	X		Randelli Pietro	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Patient recruitment. Human tissue sample collection.	01/07/1969
3		X	Ughi Nicola	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Patient recruitment, assessment and follow-up. Result analysis. Dissemination.	27/08/1985

Italian researcher abroad

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Name and Surname: Bottini Nunzio
Foreign Institution: University of California San Diego
Deparment/Division/Laboratory: Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Clinical Translational Research Institute
City-State and Country: La Jolla
N.Years Residence Abroad: 16
Email: nunzio@lji.org Phone: +1-858-246-2398
AIRE certificate: autocertificazione AIRENunziosigned.pdf

Overall Summary

Fibroblast-like synoviocytes (FLS) have a key role in mediating inflammation and joint destruction in Rheumatoid Arthritis (RA). FLS are considered a possible target of a new generation of anti-RA therapies, which would control disease without immune-suppressive side effects. FLS signal transduction pathways involve phosphorylation of proteins on tyrosine residues, which is the result of the balanced action of protein tyrosine kinases and phosphatases including the cytosolic enzyme SHP-2. Bottini's Lab showed that SHP-2 was significantly increased in RA. The focus on SHP-2 in FLS is a novel aspect of this project.
To better understand the role of SHP-2 in controlling FLS motility and invasiveness, we aim to carry out experiments in human RA FLS manipulated in order to modulate expression of SHP-2 or treated with chemical inhibitors of SHP-2. Then, we will generate mice that lack SHP-2 in FLS and subject them to a model of RA, in support of the idea that SHP-2 is a drug target for RA.

Background / State of Art

It is widely accepted that FLS contribute to the pathogenesis of RA by acquiring an aggressive phenotype, and by mediating inflammation and joint destruction (1). RA FLS cultured in vitro display aggressive tumor-like behavior, including increased invasiveness and refractoriness to several pro-apoptotic stimuli (2). Over the years, somatic mutations in oncogenes and tumor suppressor genes that underlie the cell-autonomous aggressive phenotype of RA FLS have been detected (2). Due to the central role of the FLS in RA, intense efforts have been directed to elucidate the signaling pathways that drive their pro-inflammatory and invasive phenotype. The dissection of these signaling pathways has relevance to the development of therapies that might enable more effective control of disease activity, without inducing the crippling effects on defense against infection that can be observed when using multiple biologic agents that target immune responses. Thus, direct targeting of FLS may represent a potentially viable option for alternative or adjuvant therapies aimed at modifying disease course (3).
Bottini's lab specializes in the study of protein tyrosine phosphatases (PTPs), which are involved in the control of signal transduction pathways (4). Anomalies of PTP expression and/or genetic variations in PTP-encoding genes are emerging as key etiopathogenic factors in a variety of diseases including RA (4-6). Tyrosine phosphorylation is critically involved in mediating signaling pathways within FLS, and the protein tyrosine kinases (PTPs natural counterparts) have been thoroughly studied in RA FLS and even considered as potential drug targets (7). Bottini's lab found increased expression of the PTPN11 gene, encoding the SH2 domain containing PTP SHP-2, in RA FLS. In addition, a genome-wide association study revealed that the PTPN11 locus is located within a linkage disequilibrium block associating with RA (8). SHP-2 is known to promote cell survival, migration and invasiveness, and is currently considered a drug target for treatment of cancer (9-11). Further experiments in RA FLS lines showed that SHP-2 indeed plays a critical role in promoting the survival and invasiveness of RA FLS and suggested that overexpression of SHP-2 might account for some of the aggressive features of RA FLS.

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

SHP-2 is generally considered a positive regulator of signaling through the T cell receptor, and several cytokine receptors, where it is essential for coupling receptor engagement to mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation (12). SHP-2 regulates focal adhesion kinase (FAK) activity that is a critical mediator of cell motility and invasiveness by integrin-mediated cell adhesion, and promotes resistance to apoptosis (13-14). The activation of FAK is dependent upon phosphorylation on Tyr397 induced by integrin-mediated cell adhesion. Gain-of-function of SHP-2 causes cancer (leukemias and solid tumors) and Noonan syndrome (15).
SHP-2 has also been described as an inhibitor of IL-6 signaling (16) and is essential to transduce inhibitory signals through important T cell co-receptors including cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, programmed cell death protein 1 ligands, and B and T lymphocyte attenuator (17). Furthermore, in natural killer cells SHP-2 mediates signals transduced by killer inhibitory receptors and in mast cells, a cell population also critical for the pathogenesis of RA, SHP-2 might also play an inhibitory role in cell proliferation (18).
Most of the above-mentioned evidence has been collected in ex vivo cell biology assays and no study as of yet addressed the effects of SHP-2 deletion in models of autoimmune inflammation. This project focuses on FLS as a step forward in the path to validation of SHP-2 as a target for RA. We have collected preliminary data suggesting that in vivo SHP-2 deletion in the hemopoietic compartment attenuates severity of arthritis in a model dependent upon the activity of several types of innate immune cells.

It's available a Systematic Review on this topic? No

Hyphotesis and Specific AIMS

Hyphotesis and Significance:
We propose to address original hypotheses by bridging the knowledge gap on the role of PTPs in the pathophysiology of FLS, and on the imprinted anomalies that contribute to the aggressiveness of RA FLS.
This project is significant for RA patients because it represents a step toward the validation of SHP-2 as a new target for RA therapy. SHP-2 is a relevant target as it is already validated for human cancer and a few companies have inhibitors in advanced stages of development.

Preliminary Data:
We are providing solid preliminary data to support this study:
- PTPN11 expression is increased in RA FLS.
Compare to 15 Osteoarthritis (OA) patients, the expression of the proto-oncogene PTPN11 encoding SHP-2 and SHP-2 protein levels were significantly increased in 16 RA (Fig1) (19,20)
- SHP-2 knock-down inhibits RA FLS invasiveness.
To knock-down SHP-2 expression, RA FLS were treated with a cell-permeable antisense oligonucleotide (ASO) (21) targeting SHP-2 (SHP-2 ASO) and compared to non-targeting control (Ctl ASO). In SHP-2 ASO-treated FLS we observed significantly impaired invasiveness in response to 50 ng/ml PDGF, adhesion and less efficient at migration induced by 5% FBS (Fig2). This is relevant because the aggressive phenotype is associated with radiographic damage in RA (22).
- Loss of SHP-2 impairs RA FLS adhesion and migration and activation of FAK and MAPKs.
The effect of SHP-2 on FLS motility was studied through the pathway of inhibition of FAK, which is a known promoter of MAPKs (23) and motility of both fibroblasts and cancer cells (24). SHP-2 knock-down decreased FAK phosphorylation and PDGF-induced activation of MAPKs due to phosphorylation of JNK, ERK and p38 MAPKs (Fig3). Given the overexpression of TNF in RA synovium as a target of therapy (25), SHP-2 ASO treated RA FLS showed reduced phosphorylation of JNK upon TNF stimulation (Fig3) and increased rates of apoptosis (not shown).

- Inducible deletion of SHP-2 decreases severity of passive K/BxN arthritis
The in vivo role of SHP-2 was studied in FLS lines from Ptpn11fl/fl-Mx1-Cre mice, where almost complete deletion of SHP-2 in the bone marrow and hemopoietic cells could be induced by intraperitoneal injections (ip) of poly(I:C) (Cre+) (26). After the ip injection of serum from K/BxN murine model to induce arthritis (27), deletion of SHP-2 in Cre+ female mice led to a dramatic decrease in disease severity, assessed by ankle thickness and histological reduction of cartilage damage and bone erosions in Cre+ vs Cre- (Fig4).

Picture to support preliminary data:
figures.jpg

Specific Aim 1:

From bed: To elucidate the ex-vivo function of SHP-2 in human RA FLS.
We will (1.1) recruit RA and OA patient, (1.2) process discarded synovial tissue from joint surgery, (1.3) assess the effect of SHP-2 on the FAK signaling pathway, adhesion and motility of RA FLS, (1.4) if FAK mediate the action of SHP-2 on FLS aggressiveness, and (1.5) whether the activity of SHP-2 is required for the modulation of FAK activity and FLS aggressiveness.

Specific Aim 2:

To bench: To demonstrate that the in vivo deletion of SHP-2 in FLS reduces the severity of arthritis in a mouse model of RA.
By deletion of SHP-2 activity in murine models of arthritis, we will (2.1) assess the relevance of SHP-2 as critical regulator of FLS physiology and aggressiveness in vivo and (2.2) validate SHP-2 as a possible therapeutic target in RA.

Specific Aim 3:

Back to bed: To study the associations between SHP-2 expression in human FLS and the clinical features of RA patients vs OA.
We will study (3.1) cross-sectionally the associations between SHP-2 protein levels and disease phenotype in RA vs OA, and (3.2) longitudinally the role of SHP-2 as predictor of disease outcome in RA from baseline to 6- and 12-month follow-up.

Experimental Design Aim 1:

1.1 Consecutive adult RA or OA patients with indication for hip or knee joint synovectomy or replacement will be asked to participate to this project. After signing the informed consent, the subject's eligibility will be verified, data collected and coded.
1.2 During surgery, discarded synovium will be collected. Synoviocyte cell suspensions will be prepared by mincing; treatment with collagenase, DNase I; and rocking at 37°C for 1 h. The cell suspension will be cultured in complete cell culture medium and cells will be frozen and stored.
1.3 Using a colorimetric assay, we will assess the activity of FAK in RA FLS subjected to knockdown of SHP-2, in control RA FLS incubated with control ASO, and in OA FLS. Cells will be layered on fibronectin and stained with anti-FAK, anti-phospho-FAK and anti-vinculin antibodies to visualize actively growing focal adhesions. We will also determine the effect on cells at the leading edge of monolayers that were scratch-wounded and stimulated with PDGF and TNF in time-course/dose-response studies. Formation of invadopodia will be assessed using a fluorescent assay, which visualizes through microscopy the digestion of fluorescent gelatin layered on a glass slide by cell protrusions.
1.4 Human RA FLS will be transfected with constitutively active forms of FAK. Basal and TNF-stimulated apoptosis will be

assessed by Annexin V/propidium iodide staining. We will also quantify cell adhesion and motility on fibronectin through the adhesion assay and scratch assays. PDGF stimulated cell migration will be assessed by transwell migration assays, TNF-stimulated MMP production by qPCR, and PDGF and TNF-induced JNK activation by Western blotting (WB) of cell lysates with phospho-JNK antibodies. FAK deficient cells will be subjected to treatment with SHP-2 or Ctl ASO and we will monitor cell apoptosis, MAPK activation and MMP induction after stimulation with PDGF and TNF.
1.5 We will transfect OA FLS with pEF-based plasmids encoding active or inactive (C463S mutant) SHP-2 and also treat human RA FLS with two cell permeable inhibitors of SHP-2, tautomycetin and II-B08.

Experimental Design Aim 2:
2.1. FLS lines will be generated from Cre+ mice and Cre- littermates using a well-established protocol (28). We will confirm that Cre+ FLS carry SHP-2 deletion at the mRNA level by qPCR and at the protein level by WB. Then we will assess basal and TNF-induced apoptosis by flow cytometry, cell motility using scratch assays, cell migration, and PDGF/TNF induced JNK activation and FAK phosphorylation (by WB), and MMP expression (by qPCR).
2.2. We will assess the effect of deleting SHP-2 in FLS in the passive K/BxN model of RA. Arthritis will be induced in Cre+ and littermate Cre- animals by ip injection of 200 ul K/BxN serum. The severity of arthritis will be scored according to standard protocols (28) and ankle thickness measured by a micrometer. At day 12, mice will be sacrificed and H&E- and Safranin O-stained slides of the ankle joints will be prepared by Histotox, and coded and scored blindly by 2 researchers. Inflammatory cytokine levels (TNF, IL-1ß and IL-6) will be measured by qPCR on cDNA extracted from homogenates. We will also attempt to detect changes in phosphorylation of FAK, JNK and other critical signaling players in total joint lysates.

Experimental Design Aim 3:
3.1 We will clinically assess enrolled patients at baseline (before surgery) and after 6 and 12 months. To study the cross-sectional association of SHP-2 levels with disease phenotype we will consider bone erosions on X-Ray, autoantibody profile, previous and current antirheumatic drugs, history of joint surgery, and comorbidities.
3.2 We will prospectively collect disease activity score (DAS28) and patient reported outcomes (HAQ-DI, HRQoL) from baseline to 6- and 12-month follow-up to investigate the role of SHP-2 as predictor of disease outcome.

Metodologies and statistical analyses:
AIM 1 Experiments will be carried out in RA FLS subjected to knock-down of SHP-2 expression through incubation with SHP-2-ASO and compared to Ctl ASO and to OA FLS lines. Human FLS lines will also be transfected with EF- and/or CMV-promoter driven constructs (cloned in pEF or pCDNA3) using a Lonza nucleofector device. To ensure robustness of results, experiments will be repeated in lines from different RA or OA patients and statistics will be calculated on biological replicates.
AIM 2 Mice carrying deletion of SHP-2 in FLS will be generated using in-house Ptpn11fl mice on the C57BL/6 background. Ptpn11fl mice will be bred with mice transgenic for ColVI-Cre. Once we have confirmed that Ptpn11fl/fl-ColVI-Cre+ mice carry deletion of SHP-2 in FLS, we will breed Ptpn11fl/fl-ColVI-Cre+ and -Cre- mice to obtain littermate Cre+ and Cre- mice, which will be subjected to the K/BxN serum transfer model of arthritis. Statistics will be calculated on biological replicates. We plan to use 10 Cre+ and 10 Cre- mice to perform our arthritis experiments. Using 10 animals per group, we will have at least a 90% power to detect a 30% decrease in arthritis score with a 5% type I error.
AIM 3 The quality of patient follow-up will be ensured by the clinical experience of a rheumatologist and an orthopedic surgeon in line with the best practice. We calculated that at least 30 patients per group are necessary to obtain adequate distributions of (clinical) variables and to detect differences between RA and OA with a power >70% and a 5% type I error.

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.	
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Expected outcomes:

AIM 1

1.1-1.2 At least 60 patients wil be recruited and synovial tissue processed.

1.3 FAK activity will be decreased in RA FLS subjected to SHP-2 knock-down as much as in OA FLS.

1.4 Expression of constitutively active FAK will lead to decreased apoptosis, increased cell adhesion and motility, increased PDGF-stimulated cell migration and increased TNF-stimulated MMP production.

1.5 Transfection of OA FLS with WT, but not inactive, SHP-2 will induce an aggressive and invasive phenotype and that treatment of FLS with chemical SHP-2 inhibitors will replicate decreased motility and increased apoptosis caused by SHP-2 knock-down.

AIM 2

2.1 SHP-2 knock-out (KO) lines will display increased apoptosis, and decreased adhesion, motility and invasiveness when compared to WT lines, similar to human RA FLS lines knocked down of SHP-2; to find decreased basal and PDGF/TNF induced levels of FAK phosphorylation, JNK activation, and MMP expression in SHP-2 KO cells vs WT cells.

2.2 Deletion of SHP-2 in FLS will decrease the severity of arthritis induced by transfer of K/BxN serum.

AIM 3

3.1-3.2 Association(s) between lab results from Aim 1 and clinical RA patient profiles will be observed, and, particularly, high SHP-2 expression in RA FLS will associate with an aggressive disease phenotype.

Risk analysis, possible problems and solutions:

AIM 1

P: The recruitment < 60 patients.

S: the enrolment will be prolonged by 6 months.

P: Non-linear-dependence of the phenotypes from SHP-2 expression causing a complex relationship.

S: Control WB of total cell lysates using anti-SHP-2 antibodies in every experiment and correlate the experimental results to SHP-2 expression. We will also repeat key experiments using dose responses of ASO.

AIM 2

P: Embryonic lethality or severe morbidity of deletion of SHP-2 in mice, precluding the harvesting of FLS and modeling of RA.

S: Col1a1-Cre/ERT2 deleter strain as first choice since well expressed in mouse FLS.

P: The acute K/BxN serum transfer protocol yields negative results.

S: Use of chronic K/BxN model (disease maintained by weekly injections and follow-up of 3-4 weeks).

P: Different results observed in FLS lines and mice with total deletion of SHP-2.

S: Unexpected results might point to differences in the function of SHP-2 in mouse vs human cells.

AIM 3

P: Lost to follow-up patients biasing longitudinal analysis.

S: To warrant the adherence to visits, interim visits or phone contacts could be performed if appropriate. Patient with economic problems will be supported for travel expenses.

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.	
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Significance and Innovation

This project is significant because: 1) it fills a knowledge gap in the role of PTPs in the pathophysiology of FLS, and 2) it refines our knowledge of the imprinted anomalies that contribute to the aggressiveness of RA FLS. This study is relevant for human RA because it represents a step toward the validation of SHP-2 as a new therapy for RA. Moreover, the relevance is increased by the fact that SHP-2 is already a validated target for human cancer and several academic laboratories and a few companies have inhibitors in advanced stages of development, including a phase I trial in humans (clinicaltrials.gov: NCT031143319).
This project is also within the scope of the highly innovative research grant call since: 1) it focuses on an area (PTPs in FLS) which is currently unexplored, prompting the acquirement of new theory-enhancing knowledge; 2) a new molecular pathway (SHP-2 inhibition) will be studied as new target therapy for RA patients unresponsive to the available treatments.

Description of the complementary and sinergy research team

The application originates from an already ongoing collaboration between the group of Prof Bottini, and the clinical units of Dr Ingegnoli (Rheumatology) and Prof Randelli (Orthopedics) and it is focused on refining the knowledge of the imprinted anomalies that contribute to the aggressiveness of fibroblast-like synoviocytes in RA and OA.
All the experimental strategies are already set up in the lab of Prof. Bottini, and the proposal benefits from a close and already active collaboration with rheumatologists (Dr Ingegnoli and Dr Ughi) and orthopedics (Prof Randelli), thus making this research team successful in achieving the aims of the project.
In addition, the young investigator (Dr Ughi) will be trained with this multidisciplinary project to achieve a more comprehensive scientific vision. This project will undoubtedly represent an added value for their professional growth.
In this project, three research teams with complementary expertise (protein tyrosine phosphatases pathways, orthopaedics, rheumatologists) are involved and together they will provide all the knowledge, methodology and facilities, as well as the biological material necessary for the fulfilling of the proposal, thus supporting the feasibility of the proposal.

Training and tutorial activities

A number of opportunities for training and tutorial activities will be identified for the research team.
In-house training will be planned at every step of the project at the institutions involved. Active participation to briefing and internal meeting concerning the study implementation will be ensured as well as the discussion of the planning of the analyses will be promoted critically. The young researcher will be trained by experienced scientists, which will contribute to address him toward the scientific independence. He will be involved in all activities including study management, data analysis and paper writing.
External training will consist in promoting participation in national and international scientific meetings and attendance at workshops.

Bibliography

1. Bartok B, et al. Immunol Rev 2010;233:233-55
2. Bottini N, et al. Nat Rev Rheumatol 2013;9:24-33
3. Karouzakis E, et al. Adv Exp Med Biol 2011;711:137-49
4. Stanford S, et al. Immunology 2012;137:1-19
5. Stanford SM, et al. Arthritis Rheum 2013;65(5):1171-80.
6. Goh LL, et al. Rheumatol Int 2017;37(8):1295-1302.
7. Ganesan R, et al. Mol Immunol. 2017;91:134-144.
8. Zhernakova A, et al. PLoS Genet 2011;7:e1002004
9. Yu DH, et al. J Biol Chem 1998;273:21125-31
10. Scott LM, et al. Curr Pharm Des 2010;16:1843-62
11. Maeshima K, et al. JCI Insight 2016;1(7): e86580
12. Frearson JA, et al. J Exp Med 1998;187:1417-26
13. Mitra SK, et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2005;6:56-68
14. Hanks SK, et al. Front Biosci 2003;8:d982-96
15. Bentires-Alj M, et al. Cancer Res 2004;64:8816-20
16. Kim H, et al. Mol Cell Biol 1998;18:1525-33
17. Latchman Y, et al. Nat Immunol 2001;2:261-8
18. Yu M, et al. J Biol Chem 2006;281:28615-26
19. Chan RJ, et al. Blood 2007;109(3):862-7
20. Chan G, et al. Cancer Metastasis Rev 2008;27(2):179-92
21. Morcos PA, et al. Biotechniques 2008;45:613-4.
22. Tolboom TC, et al. Arthritis Rheum 2005;52(7):1999-2002
23. Schlaepfer DD, et al. Nature 1994;372(6508):786-91
24. Mitra SK, et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2005;6(1):56-68
25. Thalayasingam N et al. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25(4):549-67
26. Zhu HH, et al. Blood. 2011;117(20):5350-61
27. Kyburz D, et al. Springer Semin Immunopathol 2003;25(1):79-90
28. Guma M, et al. Arthritis Rheum 2012;64:2887-95.

Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Aim 1.1-M1: patient recruitment and evaluation (12 months).
D1: report on patients recruited.
Aim 1.2-M2: synovium collection and processing (18 months).
D2: shipping of synoviocytes to Unit 2.
Aim 1.3 to 1.5-M3: human sample analysis (30 months).
D3: report on the lab results about the ex-vivo function of SHP-2.
D4: presentation of results to scientific meetings.
Aim 2.1 and 2.2-M4: The in vivo experiments will be completed in 24 months.
D5: report on the in vivo effect of deletion of SHP-2 in a mouse model. D6: results presentation to scientific meetings.
Aim 3.1-3.2-M5: final results on the associations between SHP-2 protein levels and disease phenotype and as predictor of

disease outcome. Completion of analysis, write-up and dissemination.
D7: report on the association between SHP-2 expression and clinical features/disease outcome in RA.
D8: results discussion and publication in open access journal.

Milestones 18 month

A1.1-M1: 60 patients recruited and evaluated (12 months).
A1.2-M2: at least 60 synovium samples collected and processed (18 months).

Milestones 36 month

A1.3 to 1.5-M3: completion of human sample analysis (30 months).
A2.1 and 2.2-M4: completion of the in vivo experiments (24 months).
A3.1-3.2-M5: final results on the associations between SHP-2 protein levels and disease phenotype and as predictor of disease outcome. Completion of analysis, write-up and dissemination.

Gantt chart

Gantt.jpg

Equipment and resources available

Unit 1. Rheumatologists are based at the Division of Clinical Rheumatology at Gaetano Pini Institute in Milan. The Unit has facilities for recruiting patients with systemic rheumatic diseases, and for collecting tissue samples, with 25 beds for inpatient and outpatient clinics facilities, with one of the largest cohorts of patients in Italy. The unit is equipped with a preparation room for tissue sample processing (washing and chemical hood for solvent use). For short-term storage of samples, a storage room equipped with freezers units (both -20°C and -80°C) is available.
Unit 2: The ACTRI serves as the hub of UCSD's intensely collaborative clinical and translational research environment. The building is a 360,000 sq ft translational research facility, which includes modern and efficient wet and dry research labs, lab support space, clinical space for translational research participants and research offices.
Dr. Bottini's lab in the Musculoskeletal Section of CTRI includes two independent tissue culture suites, an independent procedure room, cold room space, 10 fully equipped bench workstations, and 10 postdoctoral carrels.
The flow cytometry core directed by Dr. Bottini, is equipped with a 4 laser multi-color ZE5TM Flow Cytometer from Bio-Rad. This state of the art flow cytometer offers detection of 18 fluorochromes and high throughput screening in both 96W and 384W plate format.
Vivarium: UCSD is fully accredited by the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care, International, and holds an approved NIH Assurance and USDA License. There are currently approximately 148,000 square feet of animal facilities at 27 locations. Support includes quarantine rooms, sterile operating rooms, post-surgical recovery rooms, radiology and diagnostic lab services. There is a farm facility providing indoor and outdoor housing for farm animals and other species. Veterinary care is provided on a 24-hour basis, including weekends and holidays, by a staff comprised of veterinarians and animal health technicians.
Unit 3. Orthopaedics are based at 1st Orthopedic Clinic at Gaetano Pini Institute that is an orthopaedic-rheumatologic centre of excellence since 1874. Their current records concerning knee or hip joint replacements are based on more than 150 surgeries per year in clinically well-defined patients. The hospital provides several operating theatres, several rooms for the outpatient orthopaedic clinics, and rooms for inpatients.

Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)

Our project will have three main significant objectives:
1) More translational knowledge: we will exploit the new knowledge to SHP-2 mechanism of action in RA FLS in ex-vivo and in-vivo RA models. This information could help understanding the mechanisms underlying FLS RA behaviour and potentially reveal a novel therapeutic targets for RA patients.
2) New therapeutic targets: our approach (from bed to bench, and back to bed) allows SHP-2 to be thoroughly identified as a novel terapeutic target.
3) Impact for NHS: the RA burden is high for patients and healthcare services in terms of direct and indirect costs, including drugs. Thus, our project aims to fill in the gap of the non-negligible proportion of patients who are refractory to treatments or amenable to adverse events (mainly infections) which contributes to increase substantially the disease burden. Of note, our planning is also cost-efficacious since lab results will be readily discussed within a clinical setting of interest.

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

PRINCIPAL INVESTIGATOR PROFILE

Name
Ingegnoli Francesca Anna

Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
Department/Unit: Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche
Position Title: Assistant Professor of Rheumatology, Consultant Rheumatologist

Personal Statement

The goals of this project are relevant for patients with Rheumatoid Arthritis (RA) because they represent a step toward the validation of the phosphatases SHP-2 as a new target for the therapy of RA.
The P.I. has a permanent contract as rheumatologist at the host Institution and she will be involved in monitoring the running of the project and in supporting the research team. Previous translational studies on RA fibroblast-like synoviocytes have been successfully managed by the P.I. and the results are published in peer-reviewed journals (PMID: 11920421, 12165536, 12858466, 26989333, 25212046).
The Division of Rheumatology where she works, is a formal Regional Reference Centre for Systemic Autoimmune Disease with 25 beds for in-patients and out-patients clinics facilities.

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
Stanford University, School of Medicine, Palo Alto, CA	Visiting observership	2013	Rheumatology/Dermatology clinic
Università degli Studi di Siena, Siena, Italy	Ph.D.	2005	Ph.D. in Experimental Rheumatology (summa cum laude)
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	Residency	2001	Rheumatology (summa cum laude)
Guy's Hospital, King's college, London, UK	Research fellow in the Arthritis Research Campaign laboratory	1999	Basic research on Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis synovium.
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	M.D.	1996	Medical School, Degree in Medicine with full marks

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO	Division of Clinical Rheumatology	Milan, Italy	Consultant Rheumatologist	2005	2018
Università degli Studi di Milano	Department of Clinical Sciences and Community Health	Milan, Italy	Assistant Professor of Rheumatology	2005	2018

Project Title:
Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Official H index: 24.0 (autocertificated)

Source: Scopus **Scopus Author Id:** 6602755270

ORCID ID: 0000-0002-6727-1273 **RESEARCH ID:** B-6226-2017

Awards and Honors:
In 2009 she won a scientific award for the Italian Rheumatologist who published in 2008 the most relevant research in Rheumatology as first author in journals with Impact Factor (award supported by the Italian Society of Rheumatology).

Other CV Informations:
From 2016: contact person of the regional network for rheumatologic rare diseases at Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO Milan, Italy.
From 2016: member of the OMERACT special interest group on critical results in longitudinal observation studies in RA.

Project Title:
Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Selected peer-reviewed publications of the PI

Valid for PI minimum expertise level

Title	DOI	PMID	Cit. **	P.*
Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis.	10.1007/s12016-017-8616-5	28578472	4	L
An international SUrvey on non-iNvaSive tecHniques to assess the mIcrocirculation in patients with RayNaud¿s phEnomenon (SUNSHINE survey).	10.1007/s00296-017-3808-0	28894946	1	F
Current perspective on rituximab in rheumatic diseases.	10.2147/DDDT.S139248	29042750	1	L
Uniphasic Blanching of the Fingers, Abnormal Capillaroscopy in Nonsymptomatic Digits, and Autoantibodies: Expanding Options to Increase the Level of Suspicion of Connective Tissue Diseases beyond the Classification of Raynaud's Phenomenon.	10.1155/2015/371960	26075287	4	F
Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: The acute study.	10.1016/j.mvr.2014.08.008	25262916	10	F
Nailfold capillary patterns in healthy subjects: A real issue in capillaroscopy.	10.1016/j.mvr.2013.07.001	23880032	24	F
Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database.	10.1016/j.mvr.2013.06.003	23792167	36	F
Nailfold capillaroscopy in pediatrics.	10.1002/acr.22026	23592520	9	F
Rheumatoid factors: Clinical applications.	10.1155/2013/726598	24324289	28	F
Interstitial lung disease outcomes by high-resolution computed tomography (HRCT) in Anti-Jo1 antibody-positive polymyositis patients: A single centre study and review of the literature.	10.1016/j.autrev.2011.09.007	21985773	36	F
Does polymorphysm of genes coding for pro-inflammatory mediators predict the clinical response to tnf alpha blocking agents? A review analysis of the literature.	10.1016/j.autrev.2011.01.010	21296193	17	F
Anti-tumour necrosis factor alpha therapy normalises fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis.		20483049	31	F
Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nailfold capillaroscopy.	10.1093/rheumatology/kep447	20100796	52	F
Feasibility of Different Capillaroscopic Measures for Identifying Nailfold Microvascular Alterations.	10.1016/j.semarthrit.2007.10.008	18166220	36	F
Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade.	10.1016/j.jaut.2008.07.002	18707846	69	F
Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination).	10.1002/art.23555	18576359	74	F
Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis.	10.1007/s10067-006-0313-3	16670827	43	F
Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls.		16396714	42	F

Project Title:
Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Title	DOI	PMID	Cit. **	P.*
Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus.	10.1097/01.rhu.0000191193.93720.95	16371797	36	F
Distinct immune profiles characterize patients with diffuse or limited systemic sclerosis.	10.1016/S1521-6616(03)00062-7	12865067	24	F

* Position: F=First L=Last C=Corrispondent

** Autocertificated

For evaluation CV

Title	DOI	PMID	Cit. *
Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group	10.1136/annrheumdis-2013-204522	24442885	93
Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus	10.1136/annrheumdis-2012-202914	23562986	47
Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy	10.1093/rheumatology/kep447	20100796	52
Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade	10.1016/j.jaut.2008.07.002	18707846	69
Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination)	10.1002/art.23555	18576359	74
Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis	10.1007/s10067-006-0313-3	16670827	43
Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome	10.1080/00016480500437435	16698700	57
Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls		16396714	41
Circulating Endothelial Cells as a Marker of Ongoing Vascular Disease in Systemic Sclerosis	10.1002/art.20116	15077314	131
Stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) induces monocyte migration into human synovium transplanted onto SCID mice	10.1002/art.10102	11920421	82

* Autocertificated

	Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Grant

Funded Institution / Country	Year	Title	Position in Projects
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	2014	Autologous adipose tissue transplantation for the treatment of chronic leg ulcers in patients with systemic sclerosis	Coordinator

Employment contract extension:

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Biographical Sketch Contributors 1

Name: Bottini Nunzio

Institution: University of California San Diego
Department/Unit: Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Clinical Translational Research Institute
Position Title: Professor with tenure

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
University of California San Diego, La Jolla, CA	Residency	2013	Rheumatology
Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Rome, Italy	Ph.D.	2007	Program in Molecular Pediatrics
The Burnham Institute, La Jolla, CA	Postdoctoral associate/fellow, and Research Investigator	2005	Laboratory of Signal Transduction
University of Wales, Swansea, UK	Visiting Research Fellow	2000	Experimental Medicine Unit
Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Rome, Italy	Residency	2000	Allergy and Clinical Immunology
Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Rome, Italy	M.D.	1996	Medical School

Personal Statement:

The ultimate goal of this project is to identify approaches to interfere with the function of fibroblast-like synoviocytes as final effectors of joint destruction in Rheumatoid Arthritis (RA).
Prof. Bottini is a member of the UCSD Clinical Translational Research Institute, and his laboratory focuses on elucidating the intracellular signaling pathways controlling fibroblast-like synoviocytes aggressiveness in RA. In particular, his laboratory specializes in the study of a family of enzymes, called protein tyrosine phosphatases, which are involved in the control of signal transduction pathways by dephosphorylating signaling proteins phosphorylated on tyrosine residues.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of California San Diego, La Jolla, CA	Division of Rheumatology, Allergy and Immunology	University of California San Diego	Professor with tenure	2016	2018
University of California San Diego, La Jolla, CA	Division of Rheumatology, Allergy and Immunology	University of California San Diego	Associate Clinical Professor	2014	2016
La Jolla Institute for Allergy and Immunology, La Jolla, CA	Division of Cellular Biology	La Jolla Institute for Allergy and Immunology	Associate Professor	2009	2016
University of Southern California, Los Angeles, CA	Institute for Genetic Medicine	Keck School of Medicine	Assistant Professor	2005	2009

	Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Awards and Honors

Official H index: 37.0 (autocertificated)

Source: Scopus **Scopus Author Id:** 7003960970

ORCID ID: 0000-0002-6727-1273 **RESEARCH ID:** -

Awards and Honors:

2016: Arthritis Foundation Howley Prize for Arthritis Scientific Research
2017: American College of Rheumatology Kunkel Young Investigator Award

Biographical Sketch Contributors 2

Name:
Randelli Pietro

Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
Department/Unit: Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Ortopedia/Traumatologia e Chirurgie Specialistiche, I Clinica Ortopedica
Position Title: Full Professor of Orthopaedics, Consultant Orthopaedic Surgeon

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	Master	2002	Pediatric Orthopaedics and Traumatology
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	Residency	1999	Orthopedics (summa cum laude)
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	M.D.	1994	Medical School, Degree in Medicine with full marks (summa cum laude)

Personal Statement:

The goals of this project are relevant because they represent a step toward the understanding the imprinted anomalies that contribute to the aggressiveness of fibroblast-like synoviocytes in Rheumatoid Arthritis versus Osteoarthritis.
Prof Randelli is the co-PI of this project. He has a permanent contract as Director of the 1st Orthopedic Clinic at Gaetano Pini Orthopaedic Institute that is a centre of excellence for orthopaedic and rheumatologic activities.
His unit, with expertise in knee and hip surgery, will be actively involved in patient recruitment and synovial tissue collection. This well-established clinical network in terms of expertise of the physicians and the number of total joint replacements provides an important clinical background for the feasibility of the project.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO	Dipartimento di Ortopedia/Traumatologia e Chirurgie Specialistiche, I Clinica Ortopedica	Milan, Italy	Director of the 1st Orthopedic Clinic	2016	2018
Università degli Studi di Milano	Orthopedics and Traumatology	Milan, Italy	Full Professor	2015	2018
IRCCS Policlinico San Donato	2nd Orthopedic Unit	San Donato, Milan, Italy	Director of the 2nd Orthopedic Unit	2012	2016
IRCCS Policlinico San Donato	2nd Orthopedic Unit	San Donato, Milan, Italy	Consultant Orthopedic	2010	2012
Università degli Studi di Milano	Orthopedics and Traumatology	Milan, Italy	Assistant Professor	2006	2015

	Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Awards and Honors

Official H index: 20.0 (autocertificated)

Source: Scopus **Scopus Author Id:** 6701310013

ORCID ID: 0000-0001-9331-820X **RESEARCH ID:** G-9360-2015

Awards and Honors:

2010 Fukuda prize: Platelet Rich Plasma (PRP) in Arthroscopic Rotator Cuff Repair. A Prospective RCT Study, 2 years Follow-up (P. Randelli, P. Arrigoni, V. Ragone, P. Cabitza), ICSES, Edimbourgh, Scotland.
2011 Award for the 2nd best scientific paper: Platelet Rich Plasma (PRP) in Arthroscopic Rotator Cuff Repair. A Prospective RCT Study, 2 years Follow-up (P. Randelli, P. Arrigoni, V. Ragone, P. Cabitza), ISAKOS, Rio de Janeiro, Brasil.

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Biographical Sketch Contributors 3

Name: Ughi Nicola

Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
Department/Unit: Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche
Position Title: Rheumatology consultant

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	Post-graduate course in Clinical Research: Clinical Practice Guidelines	2017	Guideline development for clinical practice purposes, in cooperation with GRADE working Group and McMaster University
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	Residency	2016	Rheumatology (summa cum laude)
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	M.D.	2010	School of Medicine

Personal Statement:

The goals of this project cover both basic and translational aspects of clinical research in patients with Rheumatoid Arthritis (RA), focusing on phosphatases SHP-2 as a new terapeutic target in RA.
Dr Ughi, a 32-year medical doctor with specialization degree in Rheumatology, will be part of the team. He will contribute to patients recruitment and follow-up as these parts require relevant effort in terms of logistics and organization.
The host Institution is requesting for funding a 3 years contract to involve him full-time in this project with specific expertise in the field of rheumatology. He will improve his abilities in rheumatologic patients management and he will achieve expertise in translational research.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Melegnano e della Martesana	General Medicine, Rheumatology Service	Vizzolo Predabissi (MI), Italy	Rheumatology consultant	2016	2017
Centro specialistico ortopedico-traumatologico Pini-CTO	Division of Clinical Rheumatology	Milan, Italy	Rheumatology consultant	2017	2018

Awards and Honors

Official H index: 5.0 (autocertificated)

Source: Scopus **Scopus Author Id:** 36495660900

ORCID ID: 0000-0003-4637-1133 **RESEARCH ID:** J-2203-2018

Awards and Honors:

2017: The Italian Society for Rheumatology 2017 award (travel bursary) for presenting author of an abstract accepted for presentation at the annual European League Against Rheumatism (2018)

Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti **BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018** **esercizio finanziario anni 2016-2017**	**Project Title:** Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

2017: Grant for the two-year program focused on the professionalization and the scientific training of Rheumatologists - Epidemiology Unit of the Italian Society for Rheumatology (2017-2019)

	Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators

Collaborator	Title	DOI	PMID	Cit. *
Bottini Nunzio	Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: Passive responders and imprinted aggressors	10.1038/nrrheum.2012.190	23147896	207
Randelli Pietro	Platelet Rich Plasma In Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Prospective Rct Study, 2-Year Follow-Up	10.1016/j.jse.2011.02.008	21570659	225
Randelli Pietro	IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine	10.1136/bjsm.2010.079822	21106774	141
Randelli Pietro	Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair. A pilot study	10.1080/09638280801906081	18608363	128
Bottini Nunzio	Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases	10.1016/j.smim.2006.03.008	16697661	214
Bottini Nunzio	Multi-walled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis	10.1016/j.toxlet.2005.06.020	16125885	475
Bottini Nunzio	Protein tyrosine phosphatases and the immune response	10.1038/nri1530	15630428	233
Bottini Nunzio	Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant	10.1038/ng1673	16273109	494
Bottini Nunzio	A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes	10.1038/ng1323	15004560	956
Bottini Nunzio	Protein tyrosine phosphatases in the human genome	10.1016/j.cell.2004.05.018	15186772	1210

* Autocertificated

Project Title:
Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Grant

Funded Institution / Country	Year	Title	Position in Projects	Collaborator
Università degli Studi di Milano, Department of Biomedical Sciences for Health	2015-2016	Effects of the Chemical Activation of the Hypoxia-Inducible Factor 1 alfa (HIF-1a) on primary cultures of human rotator cuff tendon stem cells. A Laboratory Controlled Study	Coordinator	Randelli Pietro
Cell Factory Biomet	2006-2008	PRP in rotator cuff repair: a prospective RCT study	Coordinator	Randelli Pietro
NIH/NIAID	2008-2020	PTPN22 and autoimmunity (R01 AI070544)	Coordinator	Bottini Nunzio
NIH/NIAMS	2016-2017	Role of PTP4A1 in systemic sclerosis (R21AR069822)	Coordinator	Bottini Nunzio
Harrington Discovery Institute	2016-2018	Targeting transmembrane phosphatase PTPRS for RA therapy	Coordinator	Bottini Nunzio
USAMRAA	2016-2019	Targeting PTPRS for therapy for rheumatoid arthritis	Coordinator	Bottini Nunzio
NIH/NIAMS	2014-2019	Role of PTPRS in rheumatoid arthritis (R01 AR066053)	Coordinator	Bottini Nunzio
Rheumatology Research Foundation Targeted Research Grant	2014-2016	Functional genetics of PTPN2, a major arthritis gene	Coordinator	Bottini Nunzio
NIH /NIAID	2013-2015	Cell based functional genetics of autoimmunity through targeted gene integration (R21 AI101875)	Coordinator	Bottini Nunzio
NIH/NIDDK	2008-2014	Fluorogenic assays for Cell-based HTS of tyrosine phosphatase inhibitors (R01 DK080165)	Coordinator	Bottini Nunzio

Project Title:
Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

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
1a Staff Salary	0,00			0,00
1b Researchers' Contracts	164.000,00	0,00	164.000,00	39,15
2 Equipment (Leasing - Rent)	20.000,00	0,00	20.000,00	4,77
3a Supplies	70.000,00	0,00	70.000,00	16,71
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3d Patient Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	2,86
4 IT Services and Data Bases	3.000,00	0,00	3.000,00	0,72
5 Publication Costs	7.000,00	0,00	7.000,00	1,67
6 Convegni	4.000,00	0,00	4.000,00	0,95
7 Travels	41.000,00	0,00	41.000,00	9,79
8 Overheads	41.888,89	0,00	41.888,89	10,00
9 Coordination Costs	56.000,00	0,00	56.000,00	13,37
Total	418.888,89	0,00	418.888,89	100,00

Report the Co-Funding Contributor:

None

Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti **BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018** **esercizio finanziario anni 2016-2017**	**Project Title:** Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Budget Justification	
1a Staff Salary	Not permitted
1b Researchers' Contracts	Full contract for young researcher (Unit 1) and part-time contract for technician (Unit 3)
2 Equipment (Leasing - Rent)	Lab instrument rental (e.g incubator, lab shaker, inverted microscope)
3a Supplies	Lab disposable materials (e.g. plastic ware), cell culturing medium, reagents
3b Model Costs	None
3c Subcontracts	None
3d Patient Costs	Travel expenses for visits planned in study
4 IT Services and Data Bases	Database design and data entry
5 Publication Costs	Open-access publication costs
6 Convegni	National and international meeting registration fees
7 Travels	Travel and accommodation expenses for scientific meetings (Unit 1 and 3), mission expenses from and to Unit 2 (Italian researcher abroad)
8 Overheads	Overhead expenses
9 Coordination Costs	International shipping of biological material from Unit 1 to Unit 2, patient insurance

Project Title:
Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Proposed total budget UO1 Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1a Staff Salary	0,00			0,00
1b Researchers' Contracts	114.000,00	0,00	114.000,00	40,55
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Supplies	20.000,00	0,00	20.000,00	7,11
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3d Patient Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	4,27
4 IT Services and Data Bases	3.000,00	0,00	3.000,00	1,07
5 Publication Costs	7.000,00	0,00	7.000,00	2,49
6 Convegni	2.000,00	0,00	2.000,00	0,71
7 Travels	39.000,00	0,00	39.000,00	13,87
8 Overheads	28.111,11	0,00	28.111,11	10,00
9 Coordination Costs	56.000,00	0,00	56.000,00	19,92
Total	281.111,11	0,00	281.111,11	100,00

Report the Co-Funding Contributor:

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.	
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Budget Justification	
1a Staff Salary	Not permitted
1b Researchers' Contracts	Full contract for young researcher
2 Equipment (Leasing - Rent)	None
3a Supplies	Lab disposable materials (e.g. plastic ware), cell culturing medium, reagents
3b Model Costs	None
3c Subcontracts	None
3d Patient Costs	Travel expenses for visits planned in study
4 IT Services and Data Bases	Database design and data entry
5 Publication Costs	Open-access publication costs
6 Convegni	National and international meeting registration fee
7 Travels	Travel and accommodation expenses for scientific meetings, mission expenses from and to Unit 2 (Italian researcher abroad)
8 Overheads	Overhead expenses
9 Coordination Costs	International shipping of biological material from Unit 1 to Unit 2, patient insurance

Project Title:
Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Proposed total budget UO2 Institution: University of California San Diego (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1a Staff Salary	0,00			
1b Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	
3a Supplies	0,00	0,00	0,00	
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	
3c Subcontracts	0,00	0,00	0,00	
3d Patient Costs	0,00	0,00	0,00	
4 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	
5 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	
6 Convegni	0,00	0,00	0,00	
7 Travels	0,00	0,00	0,00	
8 Overheads	0,00	0,00	0,00	
9 Coordination Costs				
Total	0,00	0,00	0,00	

Report the Co-Funding Contributor:

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.	
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Budget Justification	
1a Staff Salary	Not permitted
1b Researchers' Contracts	None
2 Equipment (Leasing - Rent)	None
3a Supplies	None
3b Model Costs	None
3c Subcontracts	None
3d Patient Costs	None
4 IT Services and Data Bases	None
5 Publication Costs	None
6 Convegni	None
7 Travels	None
8 Overheads	None
9 Coordination Costs	Not permitted

Project Title:
Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.

Project Code: RF-2018-12365439

Principal Investigator: Ingegnoli Francesca Anna

Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Proposed total budget UO3 Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1a Staff Salary	0,00			0,00
1b Researchers' Contracts	50.000,00	0,00	50.000,00	36,29
2 Equipment (Leasing - Rent)	20.000,00	0,00	20.000,00	14,52
3a Supplies	50.000,00	0,00	50.000,00	36,29
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3d Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 Convegni	2.000,00	0,00	2.000,00	1,45
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	1,45
8 Overheads	13.777,78	0,00	13.777,78	10,00
9 Coordination Costs				0,00
Total	137.777,78	0,00	137.777,78	100,00

Report the Co-Funding Contributor:

Project Title: Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.	
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

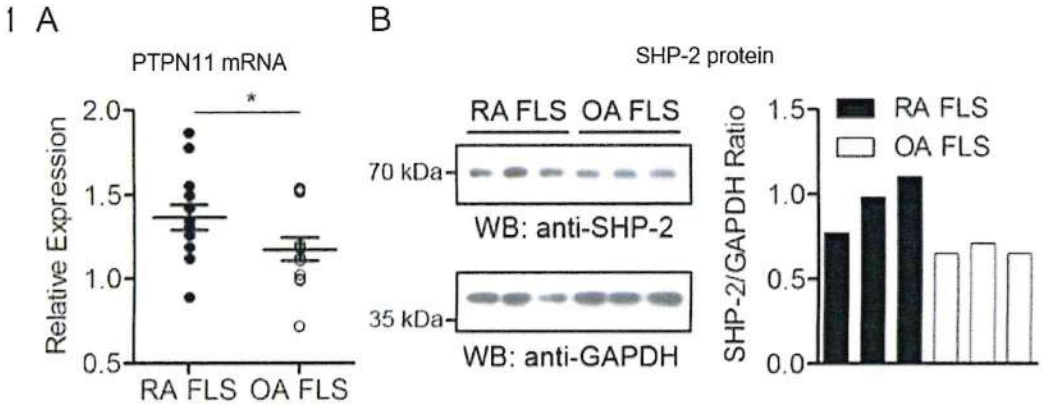
Budget Justification	
1a Staff Salary	Not permitted
1b Researchers' Contracts	Part-time contract for technician
2 Equipment (Leasing - Rent)	Lab instrument rental (e.g incubator, lab shaker, inverted microscope)
3a Supplies	Lab disposable materials (e.g. plastic ware), cell culturing medium, reagents
3b Model Costs	None.
3c Subcontracts	None.
3d Patient Costs	None.
4 IT Services and Data Bases	None.
5 Publication Costs	None.
6 Convegni	National and international meeting registration fees
7 Travels	Travel and accommodation expenses for scientific meetings
8 Overheads	Overheads expenses
9 Coordination Costs	Not permitted

Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti **BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018** **esercizio finanziario anni 2016-2017**	**Project Title:** Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

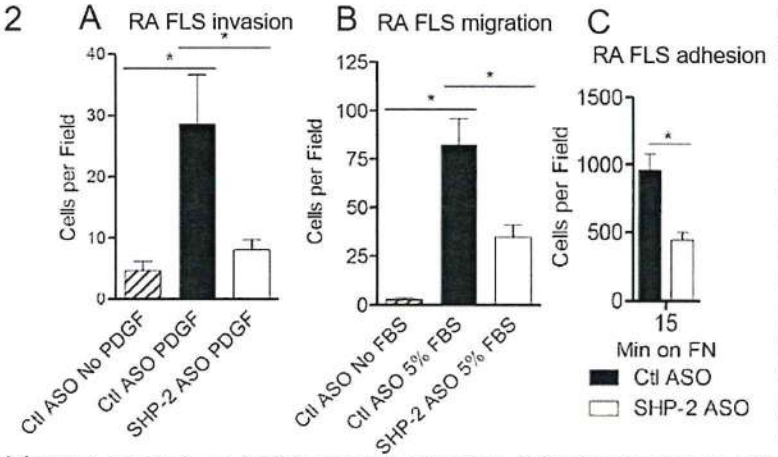
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata

Principal Investigator Data

Cognome: Ingegnoli
Nome: Francesca Anna
Codice fiscale: NGGFNC71E49B019O
Documento: Carta d'identità, Numero: 4520998AA
Data di nascita: 09/05/1971
Luogo di nascita: Borgomanero
Provincia di nascita: NO
Indirizzo lavorativo: Piazza Cardinal Ferrari 1
Città: Milano
CAP: 20122
Provincia: MI
Email: francesca.ingegnoli@unimi.it
Telefono: 3490539743
Altro telefono: 0258296456
Fax: 0258296604
Qualifica: Dirigente medico, ricercatore universitario confermato
Struttura: Divisione di Reumatologia Clinica
Istituzione: Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO

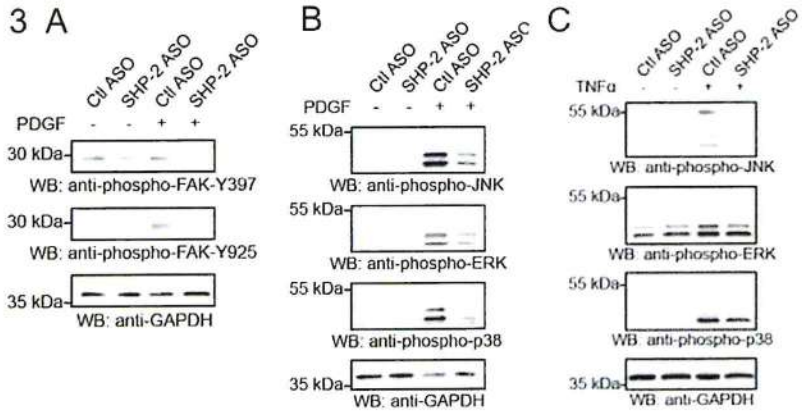


(A) **PTPN11 mRNA levels are increased in RA FLS compared to OA FLS.** PTP11 expression in 13 RA and 12 OA FLS lines was measured by qPCR following cell synchronization in serum-starvation media (0.1% FBS). Graph shows mean±SEM relative to the housekeeping gene RNA Polymerase II. Significance was calculated using the Mann-Whitney test.*p<.05. (B) **SHP-2 protein levels are increased in RA FLS compared to OA FLS.** Left panel shows Western blotting (WB) for SHP-2 protein in lysates of 3 RA and 3 OA FLS lines after cell synchronization. Right panel shows the densitometric ratios of the SHP-2/GAPDH blot intensities.



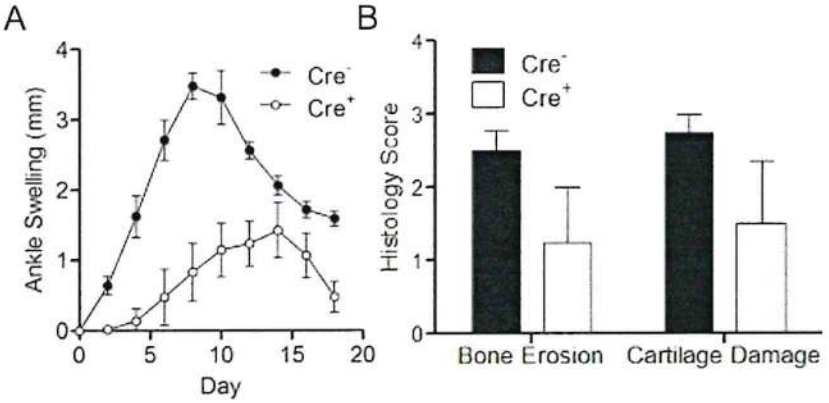
(A) **SHP-2 knock-down inhibits RA FLS invasion.** Following treatment with Ctl or SHP-2 ASO, RA FLS were allowed to invade through Matrigel-coated traswell chambers for 24 h in response to 50 ng/ml PDGF-BB. Graph shows mean±SEM cells per field. Data is representative of 2 independent experiments in different lines.

(B) **SHP-2 knock-down inhibits RA FLS migration.** Following treatment with Ctl or SHP-2 ASO, RA FLS were allowed to migrate through uncoated chambers in response to 5% FBS for 24 h. Graph shows mean±SEM cells per field of 3 experiments with different lines. (C) **SHP-2 knock-down inhibits RA FLS adhesion.** Following treatment with Ctl or SHP-2 ASO, RA FLS were plated onto fibronectin-coated coverslips for 15 min. Graph shows mean±SEM cells per field of 4 experiments with different lines. Significance (A-C) was calculated using an unpaired Student's *t* test.*p<.05



(A) **SHP-2 knock-down impairs phosphorylation of FAK in RA FLS.** Following treatment with Ctl or SHP-2 ASO, RA FLS were stimulated with 50 ng/ml PDGF-BB for 30 minutes or left unstimulated. Cell lysates were subjected to WB. Data is representative of 3 independent experiments in different lines.

(B) **SHP-2 knock-down impairs activation of MAPKs in RA FLS.** Following treatment with Ctl or SHP-2 ASO, RA FLS were stimulated with 50 ng/ml PDGF-BB for 30 minutes or left unstimulated. Cell lysates were subjected to WB. Data are representative of 5 independent experiments in different lines. (C) **SHP-2 knock-down inhibits TNF-induced phosphorylation of JNK in RA FLS.** Following treatment with Ctl or SHP-2 ASO, RA FLS were stimulated with 50 ng/ml TNFα for 15 min or left unstimulated. Cell lysates were subjected to WB. Data are representative of 3 independent experiments in different lines.



Deletion of SHP-2 decreases severity of passive K/BxN arthritis. Ptpn$^{11fl/fl}$-Mx1-Cre^{+} and Cre^{-} mice were treated with intraperitoneal injections of 3 doses of 300 µg poly(I:C) every other day. 10 days after the last poly(I:C) treatment, mice were injected intraperitoneally with 200 µl K/BxN serum. (A) **Ankle thickness** was measured every other day post-serum transfer. Graph shows mean±SEM (n=6) of the summed swelling of both ankles. (B) **Histologic scores** for ankle joint bone erosion and cartilage damage were measured on day 21 post transfer according to published protocols. Graph shows mean±SEM (n=4).

	Year 1												Year 2												Year 3											
Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Aim 1. ***From bedside: human tissue analysis***																																				
1.1 Patient recruitment and assessment	Unit 1 & 3																																			
M1 completion of recruitment												◆																								
1.2 synovium sample collection and processing			Unit 3																																	
M2 completion of sample processing																		◆																			
1.3-1.5 Human sample analysis													Unit 2																							
M3 completion of human sample analysis																														◆						
Aim 2. ***To bench: animal model***																																				
2.1-2.2 Animal model of RA		Unit 2																																		
M4 completion of in vivo experiments																				◆																
Aim 3. ***Back to bedside: translational implications***																																				
3.1-3.2 Clinical follow-up and result analysis													Unit 1, 2 & 3																							
M5 completion of analysis, write-up and dissemination																																				◆
- **Unit 1** (Rheumatologists): Dr Ingegnoli, Dr Ughi																																				
- **Unit 2** (Basic research): Prof Bottini																																				
- **Unit 3** (Orthopedics): Prof Randelli																																				

Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 esercizio finanziario anni 2016-2017	**Titolo del progetto:** "La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa".
Codice progetto: RF-2018-12365439	**Sperimentatore Principale**: Ingegnoli Francesca Anna
Tipo di ricerca: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento...	**Istituzione proponente**: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
Tipo di progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

Categoria Diagnostica Maggiore: ematologia e immunologia
Classificazione IRG del progetto: scienze muscoloscheletriche, orali e cutanee
Classificazione SS del progetto: artrite, tessuto connettivo e cute – ACTS
Parole chiave del progetto 1: malattie reumatiche come lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, osteoartrosi, sclerodermia, artropatia psoriasica, spondiloartropatie, vasculiti, polimialgia reumatica, fibromialgia, artrite palindromica, artrite di Lyme, artrite settica, artriti giovanili, polimiosite, dermatomiosite, malattie indotte da cristalli, e malattie indifferenziate del tessuto connettivo.
Parole chiave del progetto 2: sinoviociti
Parole chiave del progetto 3: fosfatasi
Durata del progetto (mesi): 36
Richieste del progetto: animali ☒ umani ☒ sperimentazione clinica ☒
L'obiettivo/i di questa domanda è/sono sotto brevetto proprietà intellettuale SI/NO: no

Unità operative/ WP

	Istituzione	Dipartimento/Divisione/Laboratorio	Ruolo nel progetto
1	Regione Lombardia – Direzione Generale Sanità	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, Divisione di Reumatologia Clinica	Coordinamento dello studio. Reclutamento dei pazienti, valutazione e monitoraggio. Divulgazione.
2	Università della California San Diego	Divisione di Reumatologia, Allergologia e Immunologia, Istituto di ricerca clinica traslazionale	Analisi dei campioni di tessuto. Modelli animali. Divulgazione.
3	Regione Lombardia – Direzione Generale Sanità	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Ortopedia/ Traumatologia e Chirurgie Specialistiche, I Clinica Ortopedica	Reclutamento dei pazienti. Raccolta dei campioni di tessuto sinoviale e processazione.

Sperimentatori, Istituzioni e ruolo nel progetto

	Co-PI	Sotto i 40	Personale chiave	Istituzione/Org/Pos	Ruolo nel progetto	Data di nascita
1			Bottini Nunzio	Università della California San Diego	Analisi dei campioni di tessuto. Modelli animali.	06/10/1972
2	x		Randelli Pietro	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Reclutamento dei pazienti. Raccolta dei campioni di tessuto sinoviale	01/07/1969
3		x	Ughi Nicola	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Reclutamento dei pazienti, valutazione e monitoraggio. Analisi e divulgazione dei risultati.	27/08/1985

Ricercatore italiano residente all'estero

Cognome e Nome: Bottini Nunzio
Istituzione straniera: Università della California San Diego
Dipartimento/Divisione/Laboratorio: Divisione di Reumatologia, Allergologia e Immunologia, Istituto di Ricerca Clinica Traslazionale
Città-stato e Paese: La Jolla, USA
Numero di anni da cui risiede all'estero: 16
Email: nunzio@lji.org
Telefono: +1-858-246-2398
Certificazione AIRE: allegata

Riassunto generale

I sinoviociti simil-fibroblasti (FLS) hanno un ruolo chiave nel mediare l'infiammazione e il danno articolare nell'artrite reumatoide (AR). I FLS sono considerati un possibile bersaglio per una nuova generazione di terapie per l'AR che consentirebbero di controllare la malattia senza gli effetti collaterali delle terapie immunosoppressive. Le vie di trasduzione dei segnali nei FLS includono la fosforilazione di proteine sui residui di tirosina, che è il risultato dell'azione bilanciata delle protein-tirosin-chinasi e –fosfatasi, incluso l'enzima citosolico SHP-2. Il laboratorio del Prof. Bottini ha dimostrato che SHP-2 è significativamente aumentato nell'AR. Lo studio dell'SHP-2 nei FLS è un aspetto innovativo di questo progetto.

Per meglio comprendere il ruolo dell'SHP-2 nel controllare la motilità e l'invasività dei FLS, faremo i nostri esperimenti su FLS umani di pazienti con AR, manipolati per modulare l'espressione di SHP-2 o trattati con l'inibitore chimico di SHP-2. Quindi, sarà generato un modello animale mancante di SHP-2 in cui verrà indotta un'artrite per supportare l'ipotesi che l'SHP-2 sia un bersaglio farmacologico per l'AR.

Contesto/Stato dell'arte

E' ampiamente accettato che i FLS contribuiscano alla patogenesi dell'AR facendo acquisire un fenotipo aggressivo e mediando l'infiammazione e il danno articolare (1). I FLS di AR, coltivati in vitro, mostrano un comportamento aggressivo con un'aumentata invasività e refrattarietà a stimoli pro-apoptotici (2). Negli anni, sono state individuate mutazioni somatiche negli oncogeni e nei geni che sopprimono i tumori che pongono l'accento sul fenotipo aggressivo e autonomo dei FLS di AR (2). A causa del ruolo centrale dei FLS nell'AR, sono stati fatti molti sforzi per chiarire i meccanismi di segnale che portano al loro fenotipo pro-infiammatorio e invasivo. Lo studio di questi meccanismi di segnale è importante per lo sviluppo di terapie che potrebbero permettere un controllo più efficace dell'attività di malattia, senza indurre i gravi effetti sulle difese immunitarie contro le infezioni che si possono osservare quando si utilizzano farmaci biotecnologici che agiscono sulle difese immunitarie. Per questo, agire direttamente sui FLS potrebbe rappresentare una potenziale valida scelta terapeutica alternativa o adiuvante con lo scopo di modificare il decorso della malattia (3).

Il laboratorio del Prof. Bottini è specializzato nello studio delle protein-tirosin-fosfatasi (PTPs) che sono coinvolte nel controllo dei meccanismi di trasduzione del segnale (4). Anomalie nell'espressione delle PTP e/o le variazioni genetiche dei geni che codificano per le PTP stanno emergendo come fattori chiave nella patogenesi di molte malattie, inclusa l'AR (4-6). La fosforilazione della tirosina è molto coinvolta nella mediazione dei meccanismi di segnale dei FLS, e le protein-tirosin-chinasi (la controparte naturale delle PTPs) sono state studiate a fondo nei FLS di AR e sono considerati un potenziale bersaglio terapeutico (7). Il laboratorio del Prof. Bottini ha dimostrato un'aumentata espressione del gene PTPN11, che codifica il dominio SH2 che contiene PTP SHP-2 nei FLS di AR. Inoltre, uno studio sulle associazioni genomiche ha evidenziato che il locus PTP11 è localizzato vicino a

una zona di *linkage disequilibrium* associata all'AR (8). È noto che l'SHP-2 promuove la sopravvivenza cellulare, la migrazione e l'invasività ed è, al momento, considerato un bersaglio terapeutico nei tumori (9-11). Altri esperimenti sui FLS di AR hanno mostrato che SHP-2 gioca un ruolo importante nel promuovere la sopravvivenza e l'invasività dei FLS di AR suggerendo così che l'aumento dell'espressione di SHP-2 può giustificare in parte il quadro aggressivo dei FLS in corso di AR.
SHP-2 è generalmente considerato in grado di regolare positivamente i segnali attraverso i recettori delle cellule T e numerosi recettori citochinici, dove svolge un ruolo fondamentale per l'unione del recettore e l'attivazione delle protein-chinasi attivate da mitogeni (MAPK) (12). SHP-2 regola l'attività di adesione focale delle chinasi (FAK), che è un importante mediatore della motilità e invasività cellulare mediante l'adesione cellulare mediata dalle integrine e promuove la resistenza all'apoptosi (13-14). L'attivazione di FAK dipende dalla fosforilazione del Tyr397 indotta dall'adesione cellulare mediata dalle integrine. Un aumento nella funzionalità di SHP-2 causa neoplasie (leucemie e tumori solidi) e la sindrome di Noonan (15). L'SHP-2 è stato anche descritto come un inibitore del segnale della IL-6 (16) ed è essenziale per trasdurre i segnali inibitori attraverso importanti co-recettori delle cellule T, incluso l'antigene linfocitario T citotossico 4, il ligando 1 della proteina per la morte programmata cellulare e i silenziatori dei linfociti T e B (17). Inoltre, nelle cellule NK (natural killer) l'SHP-2 media il segnale trasdotto dai recettori inibitori dell'uccisione e nei mastociti, una popolazione cellulare importante nella patogenesi dell'AR, l'SHP-2 potrebbe anche giocare un ruolo inibitorio nella proliferazione cellulare (18). Molti dei dati sopra citati sono stati raccolti da esperimenti *ex vivo* di biologia cellulare e nessuno studio ha ancora indagato gli effetti della mancanza di SHP-2 in modelli d'infiammazione autoimmune. Questo progetto si focalizza sui FLS come passo in avanti nel processo di consolidamento dell'SHP-2 come bersaglio nell'AR. Noi abbiamo raccolto dati preliminari suggerendo che *in vivo,* in un modello che dipende dall'attività di molte cellule dell'immunità innata, la delezione di SHP-2 nel comparto ematopoietico attenua la gravità dell'artrite.

E' disponibile una revisione sistematica su questo argomento? NO

Ipotesi e obiettivi specifici

Ipotesi e significato

Proponiamo di studiare l'ipotesi originale al fine di colmare le lacune di conoscenza sul ruolo delle PTPs nella patofisiologia dei FLS e sulle anomalie che contribuiscono all'aggressività dei FLS in corso di AR.
Il progetto è significativo per i pazienti con AR perchè rappresenta un passo in avanti per la validazione dell'SHP-2 come nuovo bersaglio terapeutico nell'AR. SHP-2 è un bersaglio importante perchè è già stato validato nei tumori umani e alcune compagnie farmaceutiche hanno in fase avanzata lo sviluppo dell'inibitore dell'SHP-2.

Dati preliminari:

Abbiamo dati preliminari solidi che supportano questo studio:
- L'espressione di PTPN11 è aumentata nei FLS di AR.

L'espressione del proto-oncogene PTPN11, che codifica per SHP-2, e i livelli della proteina SHP-2 erano significativamente aumentati in 16 AR rispetto a 15 osteoartrosi (OA) (Fig 1) (19,20).
- Il blocco di SHP-2 inibisce l'invasività dei FLS AR.

Per inibire l'espressione di SHP-2, AR-FLS sono stati trattati con oligonucleotide antisenso (ASO) permeabile alla cellula (21) che ha come bersaglio SHP-2 (SHP-2 ASO) e confrontato con un controllo non specifico (Ctl ASO). Nei FLS trattati con SHP-2 ASO abbiamo osservato una significativa diminuzione dell'invasività in risposta a 50 ng/ml di PDGF, dell'adesione e una migrazione meno efficiente indotta da FBS 5% (Fig 2). Questo dato è rilevante perchè il fenotipo aggressivo è associato a un danno radiografico nell'AR (22).

- La perdita di SHP-2 compromette l'adesione, la migrazione e l'attivazione di FAK e MAPK.

Gli effetti di SHP-2 sulla motilità dei FLS è stata studiata attraverso l'inibizione di FAK, che si sa essere un promotore delle MAPK (23), della motilità di FLS e di cellule tumorali (24). L'inibizione di SHP-2 diminuisce la fosforilazione di FAK e l'attivazione di MAPK indotta da PDGF dovuta alla fosforilazione di JNK, ERK e p38 MAPK (Fig 3). Data l'iperespressione del TNF nella membrane sinoviale di AR come bersaglio terapeutico (25), i FLS di AR trattati con SHP-2 ASO mostrano ridotta fosforilazione di JNK dopo stimolazione con TNF (Fig 3) e aumentato grado di apoptosi (dati non mostrati).

- La delezione inducibile di SHP-2 diminuisce la gravità dell'artrite K/BxN.

Il ruolo *in vivo* di SHP-2 è stato studiato nelle linee di FLS da topi Ptpn11fl/fl-Mx1-Cre in cui può essere indotta una delezione quasi completa di SHP-2 nel midollo osseo e nelle cellule ematopoietiche con un'iniezione intraperitoneale (ip) di poli(I:C) (Cre+) (26). Dopo iniezione ip di siero da modelli murini K/BxN per indurre artrite (27), la delezione di SHP-2 nei topi femmina Cre+ porta ad una drammatica riduzione della gravità della malattia valutata con lo spessore della caviglia, riduzione del danno cartilagineo a livello istologico e le erosioni ossee nei topi Cre+ verso Cre- (Fig 4).

Immagini per supportare i dati preliminari:
Vedi allegato 1

Obiettivo specifico 1:
Dal paziente: chiarire la funzione ex-vivo di SHP-2 in FLS umani di AR.
(1.1) recluteremo pazienti con AR e OA, (1.2) processeremo il tessuto sinoviale di scarto derivato dalla chirurgia articolare, (1.3) valuteremo l'effetto di SHP-2 sulla via di segnale FAK, sull'adesione e sulla motilità di AR-FLS, (1.4) se FAK media l'azione di SHP-2 sull'aggressività dei FLS, e (1.5) se l'attività di SHP-2 è necessaria per la modulazione dell'attività di FAK e l'aggressività dei FLS.

Obiettivo specifico 2:
Al laboratorio: dimostrare che la delezione *in vivo* di SHP-2 nei FLS riduce la gravità dell'artrite in un modello murino di AR.
Eliminando l'attività di SHP-2 in modelli murini di artrite, valuteremo (2.1) l'importanza di SHP-2 come regolatore critico della fisiologia e dell'aggressività dei FLS *in vivo* e (2.2) convalideremo l'SHP-2 come possibile bersaglio terapeutico nell'AR.

Obiettivo specifico 3:
Ritorno al paziente: studiare le associazioni tra l'espressione di SHP-2 nei FLS umani e le caratteristiche cliniche dei pazienti con AR vs OA.
(3.1) studieremo in modo trasversale le associazioni tra i livelli di proteina SHP-2 e il fenotipo della malattia in AR rispetto a OA, e (3.2) longitudinalmente il ruolo di SHP-2 come predittore del decorso della malattia nell'AR al basale e dopo 6 e 12 mesi.

Piano sperimentale dell'obiettivo 1:
1.1 Pazienti adulti consecutivi affetti da AR o OA con indicazione a sinovectomia o a sostituzione protesica dell'anca o del ginocchio saranno invitati a partecipare a questo progetto. Dopo aver firmato il consenso informato, l'idoneità del soggetto sarà verificata e i dati raccolti e codificati.
1.2 Durante l'intervento chirurgico sarà raccolta la membrana sinoviale di scarto. Le sospensioni cellulari dei sinoviociti saranno preparate mediante triturazione; trattamento con collagenasi, DNasi I; e oscillazione a 37°C per 1 ora. La sospensione cellulare sarà messa in coltura in un mezzo di coltura cellulare completo e le cellule saranno congelate e conservate.
1.3 Utilizzando un dosaggio colorimetrico, valuteremo l'attività di FAK nei AR-FLS sottoposti a delezione di SHP-2, come controllo useremo AR-FLS incubati con ASO e OA-FLS. Le cellule saranno stratificate

su fibronectina e colorate con anticorpi anti-FAK, anti-fosfo-FAK e anti-vinculina per visualizzare la formazione attiva di adesioni focali. Determineremo anche l'effetto sulle cellule sul bordo anteriore dei monostrati che sono stati graffiati e stimolati con PDGF e TNF negli studi tempo/dose-risposta. La formazione di *invadopodia* sarà valutata usando un esame a fluorescenza, che visualizza, attraverso la microscopia, la digestione di gelatina fluorescente stratificata su un vetrino mediante protrusioni cellulari.

1.4 AR-FLS umani saranno trasfettati con forme costitutivamente attive di FAK. Sarà valutata l'apoptosi basale e stimolata da TNF mediante colorazione con annessina V/ioduro di propidio. Valuteremo anche l'adesione cellulare e la motilità sulla fibronectina attraverso esperimenti di adesione e graffio (*scratch*). La migrazione cellulare stimolata da PDGF sarà valutata mediante saggi di migrazione attraverso camere, la produzione di MMP stimolata dal TNF mediante qPCR e l'attivazione di JNK indotta da PDGF e TNF mediante Western blotting (WB) di lisati cellulari con anticorpi fosfo-JNK. Le cellule prive di FAK saranno sottoposte a trattamento con SHP-2 o Ctl ASO e controlleremo l'apoptosi cellulare, l'attivazione MAPK e l'induzione di MMP dopo la stimolazione con PDGF e TNF.

1.5 Trasfetteremo OA-FLS con plasmidi a base di pEF codificanti per la forma attiva o inattiva (C463S mutante) di SHP-2 e tratteremo anche i AR-FLS umani con tautomicetina e II-B08, due inibitori di SHP-2 permeabili alle cellule.

Piano sperimentale dell'obiettivo 2:

2.1. Saranno generate linee cellulari di FLS dai topi Cre+ e Cre- usando un protocollo consolidato (28). Confermeremo che i FLS derivati da Cre+ hanno la delezione di SHP-2, a livello di mRNA, usando la qPCR e, a livello di proteine, usando il WB. Valuteremo, quindi, l'apoptosi basale e indotta da TNF mediante citometria a flusso, la motilità cellulare mediante saggi con *scratch*, la migrazione cellulare e l'attivazione JNK indotta da PDGF/TNF e la fosforilazione FAK (con WB) e l'espressione MMP (con qPCR).

2.2. Valuteremo l'effetto dell'eliminazione di SHP-2 nei FLS in un modello passivo di artrite K/ BxN. L'artrite verrà indotta nei topi Cre+ e in quelli Cre- mediante iniezione ip di 200 μl di siero K/BxN. La gravità dell'artrite verrà valutata secondo i protocolli standard (28) e lo spessore della caviglia misurato con un micrometro. Al giorno 12, i topi saranno sacrificati e saranno preparate con Histotox sezioni istologiche della caviglia colorate con H&E- e Safranin O, codificate e valutate in cieco da 2 ricercatori. I livelli di citochine infiammatorie (TNF, IL-1ß e IL-6) saranno misurati mediante qPCR sul cDNA estratto dagli omogenati. Cercheremo anche di rilevare i cambiamenti nella fosforilazione di FAK, JNK e altri componenti importanti di segnale in lisati articolari.

Piano sperimentale dell'obiettivo 3:

3.1 Valuteremo clinicamente i pazienti arruolati al basale (prima dell'intervento chirurgico) e dopo 6 e 12 mesi. Per studiare l'associazione dei livelli di SHP-2 con il fenotipo della malattia considereremo le erosioni ossee alla radiografia tradizionale, il profilo autoanticorpale, I farmaci antireumatici precedenti e in corso, la storia di chirurgia articolare e le comorbidità.

3.2 Raccoglieremo prospetticamente il punteggio di attività di malattia (DAS28) e i dati clinimetrici (HAQ-DI e HRQoL) al basale e al controllo a 6 e 12 mesi per studiare il ruolo prognostico di SHP-2 nel decorso della malattia.

Metodi e analisi statistica:

Obiettivo 1. Gli esperimenti saranno condotti su AR-FLS sottoposti a inibizione dell'espressione SHP-2 mediante incubazione con SHP-2-ASO e confrontati con Ctl ASO e con linee FLS di OA. Le linee umane di FLS saranno anche trasfettate con EF- e/o CMV- costrutti basati sul promotore (clonati in pEF o pCDNA3) usando un dispositivo nucleofettore Lonza. Per garantire la robustezza dei risultati, gli

esperimenti saranno ripetuti in linee derivate da diversi pazienti con AR o OA e le statistiche saranno calcolate su dati replicati.

Obiettivo 2. Verranno generati topi con delezione di SHP-2 nei FLS usando topi dello stabulario Ptpn11fl su C57BL/6. I topi Ptpn11fl saranno allevati con topi transgenici per ColVI-Cre. Una volta che abbiamo confermato che i topi Ptpn11fl/fl-ColVI-Cre+ portano la delezione di SHP-2 nei FLS, genereremo topi Ptpn11fl/fl-ColVI-Cre+ e -Cre- per ottenere topi Cre+ e Cre-, in cui sarà indotta un'artrite con trasferimento di siero K/BxN. Le statistiche saranno calcolate su repliche biologiche degli esperimenti. Prevediamo di utilizzare 10 topi Cre+ e 10 topi Cre- per eseguire i nostri esperimenti sull'artrite. Usando 10 animali per gruppo, avremo almeno il 90% di potenza per rilevare una diminuzione del 30% nel punteggio dell'artrite con un errore di tipo I del 5%.

Obiettivo 3. La qualità del *follow-up* dei pazienti sarà assicurata dall'esperienza clinica di un reumatologo e di un chirurgo ortopedico che opereranno in accordo con la pratica clinica. Abbiamo calcolato che sono necessari almeno 30 pazienti per gruppo per ottenere distribuzioni adeguate di variabili (cliniche) e per rilevare le differenze tra AR e OA con una potenza > 70% e con un errore di tipo I del 5%.

Risultati previsti:

Obiettivo 1

1.1-1.2 Almeno 60 pazienti saranno reclutati e il tessuto sinoviale di tali pazienti sarà processato.

1.3 L'attività FAK sarà ridotta in AR-FLS sottoposti a inibizione di SHP-2 tanto quanto in OA-FLS.

1.4 L'espressione di FAK costitutivamente attivo porterà ad una diminuzione dell'apoptosi, aumento dell'adesione cellulare e della motilità, aumento della migrazione cellulare stimolata da PDGF e aumento della produzione di MMP stimolata dal TNF.

1.5 Trasfezione di OA-FLS con SHP-2 WT, ma non inattivo, indurrà un fenotipo aggressivo e invasivo e che il trattamento dei FLS con inibitori chimici di SHP-2 replicherà la diminuzione della motilità e l'aumento dell'apoptosi causata dall'inibizione di SHP-2

Obiettivo 2

2.1 Le linee knock-out SHP-2 (KO) mostreranno un aumento dell'apoptosi e una diminuzione di adesione, motilità e invasività quando confrontate con le linee WT, simili alle linee AR-FLS umane con delezione di SHP-2; trovare una diminuzione dei livelli al basale e indotti da PDGF/TNF di fosforilazione di FAK, attivazione di JNK ed espressione di MMP in cellule KO SHP-2 vs cellule WT.

2.2 La delezione di SHP-2 nei FLS diminuirà la gravità dell'artrite indotta dal trasferimento di siero K/BxN.

Obiettivo 3

3.1-3.2 Sarà valutata l'associazione(i) tra i risultati di laboratorio dell'obiettivo 1 e i profili clinici di pazienti con AR e, in particolare, un'alta espressione di SHP-2 nei AR-FLS si associerà a un fenotipo aggressivo della malattia.

Analisi dei rischi, possibili problemi e soluzioni:

Obiettivo 1

P: il reclutamento sarà inferiore a 60 pazienti.

S: l'arruolamento sarà prolungato di 6 mesi.

P: una correlazione non lineare dei fenotipi con l'espressione di SHP-2 potrebbe causare una relazione complessa.

S: verrà fatto un controllo mediante WB dei lisati cellulari totali utilizzando anticorpi anti-SHP-2 in ogni esperimento e i risultati sperimentali saranno correlati all'espressione di SHP-2. Ripeteremo anche gli esperimenti chiave utilizzando le risposte dose di ASO.

Obiettivo 2

P: la letalità embrionale o la grave morbilità nei topi dalla delezione di SHP-2 potrebbe precludere la raccolta di FLS e i modelli animali di artrite.
S: ceppo soppresso Col1a1-Cre/ERT2 come prima scelta poiché ben espresso nei FLS dei topi
P: il protocollo di trasferimento siero acuto K/BxN produce risultati negativi.
S: uso del modello K/BxN cronico (malattia mantenuta da iniezioni settimanali e *follow-up* di 3-4 settimane).
P: risultati diversi osservati nelle linee umane di FLS e nei topi con delezione totale di SHP-2.
S: risultati inattesi potrebbero indicare differenze nella funzione di SHP-2 nel topo rispetto alle cellule umane.
Obiettivo 3
P: pazienti persi al *follow-up* che potrebbero influenzare l'analisi longitudinale.
S: per garantire l'aderenza alle visite, visite intermedie o contatti telefonici potrebbero essere eseguiti, se considerati appropriati. Ai paziente con problemi economici saranno rimborsate le spese di viaggio.

Significato e innovazione

Questo progetto è importante perché: 1) colma una lacuna di conoscenze sul ruolo delle PTP nella fisiopatologia dei FLS, e 2) migliora la nostra conoscenza circa le anomalie che contribuiscono all'aggressività dei AR-FLS. Questo studio è rilevante per l'AR nell'uomo poiché rappresenta un passo in avanti verso la conferma di SHP-2 come nuova terapia per l'AR. Inoltre, la rilevanza è aumentata dal fatto che SHP-2 è già un bersaglio convalidato per il cancro umano e diversi laboratori accademici e alcune aziende hanno inibitori in stadi avanzati di sviluppo, compresa una sperimentazione di fase I nell'uomo (clinicaltrials.gov: NCT031143319).
Questo progetto rientra anche nell'ambito del bando di ricerca altamente innovativo poiché: 1) si concentra su un'area (PTP nei FLS) che è attualmente inesplorata, puntando all'acquisizione di nuove conoscenze finalizzate alla comprensione dei meccanismi patogenetici; 2) un nuovo percorso molecolare (inibizione SHP-2) sarà studiato come nuovo bersaglio terapeutico per i pazienti con AR che non rispondono ai trattamenti disponibili.

Descrizione del ruolo complementare e di sinergia del gruppo di ricerca

La candidatura nasce da una collaborazione già in corso tra il gruppo del Prof. Bottini e le unità cliniche della Dr.ssa Ingegnoli (Reumatologia) e del Prof. Randelli (Ortopedia) e si concentra sul perfezionamento della conoscenza delle anomalie cellulari che contribuiscono all'aggressività dei FLS in AR e OA.
Tutte le strategie sperimentali sono già state messe a punto nel laboratorio del Prof. Bottini e la proposta si giova di una stretta e già attiva collaborazione con i reumatologi (Dr.ssa Ingegnoli e Dr Ughi) e gli ortopedici (Prof. Randelli), rendendo così di successo questo gruppo di ricerca nel raggiungere gli obiettivi del progetto.
Inoltre, il giovane investigatore (Dr Ughi) sarà formato con questo progetto multidisciplinare per raggiungere una visione scientifica più completa. Questo progetto rappresenterà senza dubbio un valore aggiunto per la sua crescita professionale.
In questo progetto sono coinvolti tre gruppi di ricerca con competenze complementari (le vie delle protein-tirosin-fosfatasi, l'ortopedia e la reumatologia) e insieme forniranno tutte le conoscenze, la metodologia e le strutture, così come il materiale biologico necessario, per l'adempimento dello studio, sostenendo in tal modo la fattibilità della candidatura.

Attività di formazione e educazione

Per il gruppo di ricerca saranno identificate numerose opportunità di formazione e attività di esercitazione.

La formazione interna sarà pianificata in ogni fase del progetto presso le istituzioni coinvolte. Sarà assicurata la partecipazione attiva agli aggiornamenti e all'incontro interno sull'attuazione dello studio, così come la discussione sulla pianificazione delle analisi sarà promossa in modo critico. Il giovane ricercatore sarà formato da scienziati esperti, che contribuiranno a indirizzarlo verso l'indipendenza scientifica. Sarà coinvolto in tutte le attività, compresa la gestione dello studio, l'analisi dei dati e la scrittura dei resoconti.

La formazione esterna consisterà nel promuovere la partecipazione a congressi scientifici nazionali e internazionali e la partecipazione a seminari.

Bibliografia

1. Bartok B, et al. Immunol Rev 2010;233:233-55
2. Bottini N, et al. Nat Rev Rheumatol 2013;9:24-33
3. Karouzakis E, et al. Adv Exp Med Biol 2011;711:137-49
4. Stanford S, et al. Immunology 2012;137:1-19
5. Stanford SM, et al. Arthritis Rheum 2013;65(5):1171-80.
6. Goh LL, et al. Rheumatol Int 2017;37(8):1295-1302.
7. Ganesan R, et al. Mol Immunol. 2017;91:134-144.
8. Zhernakova A, et al. PLoS Genet 2011;7:e1002004
9. Yu DH, et al. J Biol Chem 1998;273:21125-31
10. Scott LM, et al. Curr Pharm Des 2010;16:1843-62
11. Maeshima K, et al. JCI Insight 2016;1(7): e86580
12. Frearson JA, et al. J Exp Med 1998;187:1417-26
13. Mitra SK, et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2005;6:56-68
14. Hanks SK, et al. Front Biosci 2003;8:d982-96
15. Bentires-Alj M, et al. Cancer Res 2004;64:8816-20
16. Kim H, et al. Mol Cell Biol 1998;18:1525-33
17. Latchman Y, et al. Nat Immunol 2001;2:261-8
18. Yu M, et al. J Biol Chem 2006;281:28615-26
19. Chan RJ, et al. Blood 2007;109(3):862-7
20. Chan G, et al. Cancer Metastasis Rev 2008;27(2):179-92
21. Morcos PA, et al. Biotechniques 2008;45:613-4.
22. Tolboom TC, et al. Arthritis Rheum 2005;52(7):1999-2002
23. Schlaepfer DD, et al. Nature 1994;372(6508):786-91
24. Mitra SK, et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2005;6(1):56-68
25. Thalayasingam N et al. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25(4):549-67
26. Zhu HH, et al. Blood. 2011;117(20):5350-61
27. Kyburz D, et al. Springer Semin Immunopathol 2003;25(1):79-90
28. Guma M, et al. Arthritis Rheum 2012;64:2887-95.

Tempistiche / risultati finali / obiettivi da pagare

Obiettivo 1.1-M1: reclutamento e valutazione dei pazienti (12 mesi).

D1: rapporto sui pazienti reclutati.

Obiettivo 1.2-M2: raccolta e processazione della membrane sinoviale (18 mesi).

D2: spedizione di sinoviociti all'unità 2.

Obiettivo da 1.3 a 1.5-M3: analisi del campioni umano (30 mesi).

D3: rapporto sui risultati di laboratorio sulla funzione *ex vivo* di SHP-2.

D4: presentazione dei risultati alle riunioni scientifiche.

Obiettivo 2.1 e 2.2-M4: gli esperimenti in vivo saranno completati in 24 mesi.

D5: relazione sull'effetto in vivo della delezione di SHP-2 in un modello murino. D6: presentazione dei risultati a congressi scientifici.

Obiettivo 3.1-3.2-M5: i risultati finali sulle associazioni tra i livelli di proteina SHP-2 e il fenotipo della malattia e come predittore dell'esito della malattia. Completamento dell'analisi, scrittura e divulgazione.

D7: relazione sull'associazione tra espressione di SHP-2 e caratteristiche cliniche / decorso della malattia in AR.

D8: discussione dei risultati e pubblicazione su riviste scientifiche consultabili gratuitamente.

Obiettivi intermedi a 18 mesi

A1.1-M1: 60 pazienti reclutati e valutati (12 mesi).

A1.2-M2: almeno 60 campioni di membrane sinoviali raccolti e processati (18 mesi).

Obiettivi intermedi a 36 mesi

A1,3-1,5 M3: completamento dell'analisi dei campioni di tessuto umano (30 mesi).

A2.1 e 2.2-M4: completamento degli esperimenti in vivo (24 mesi).

A3.1-3.2-M5: risultati finali sulle associazioni tra i livelli di proteina SHP-2 e il fenotipo della malattia e come predittore del decorso della malattia. Completamento di analisi, scrittura degli articoli e divulgazione.

Diagramma di Gantt

Vedi allegato 2

Attrezzature e risorse disponibili

Unità 1. I reumatologi lavorano presso la Divisione di Reumatologia Clinica dell'Istituto Gaetano Pini di Milano. L'unità ha strutture per il reclutamento di pazienti con malattie reumatiche sistemiche e per la raccolta di campioni di tessuto, con 25 posti letto per ricoveri e prestazioni ambulatoriali, con una delle più grandi coorti di pazienti in Italia. L'unità è dotata di una sala di preparazione per la processazione dei campioni di tessuto (cappa per lavaggio e uso di solventi chimici). Per la conservazione a breve termine dei campioni, è disponibile un magazzino con unità di congelamento (sia a -20°C che a -80°C).
Unità 2: L'ACTRI funge da piattaforma di ricerca clinica e traslazionale intensamente collaborativa alla UCSD. L'edificio è una struttura di ricerca traslazionale di circa 33.000 m², che comprende laboratori di ricerca moderni, spazi per il supporto del laboratorio, spazi clinici per i partecipanti alla ricerca traslazionale e gli uffici di ricerca.
Il laboratorio del dott. Bottini nella sezione muscoloscheletrica del CTRI comprende due stanze di coltura tissutale indipendenti, una sala indipendente per le procedure, uno spazio per la cella frigorifera, 10 postazioni di lavoro completamente attrezzate e 10 posti di post-dottorato.
Il centro di citofluorimetria a flusso diretto dal dott. Bottini, è equipaggiato con un citometro a flusso laser ZE5TM a quattro colori di Bio-Rad. Questo citometro a flusso di ultima generazione offre il rilevamento di 18 fluorocromi e lo *screening* ad alto rendimento sia in 96W che in formato piastra 384W.
Vivarium: UCSD è completamente accreditato dall'Associazione per la valutazione e l'accreditamento della cura degli animali da laboratorio, internazionale, e ha un'assicurazione NIH e una licenza USDA. Ci sono attualmente circa 14.000 m² di strutture per gli animali in 27 posti. Il supporto include sale di quarantena, sale operatorie sterili, stanze di recupero post-chirurgico, servizi di radiologia e laboratori diagnostici. C'è una struttura agricola che fornisce alloggi al coperto e all'aperto per animali da fattoria e altre specie. L'assistenza veterinaria viene fornita 24 ore su 24, inclusi i fine settimana e le vacanze, da uno staff composto da veterinari e tecnici per la salute degli animali.
Unità 3. L'ortopedia ha sede presso la I Clinica Ortopedica dell'Istituto Gaetano Pini, che è un centro di eccellenza reumatologico-ortopedico dal 1874. I loro attuali dati relativi a protesi di ginocchio o anca si basano su più di 150 interventi chirurgici all'anno in pazienti clinicamente ben definiti. L'ospedale offre diverse sale operatorie, diverse sale per ambulatori ortopedici e stanze per i degenti.

Rilevanza e impatto traslazionale per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN)

Il nostro progetto avrà tre principali obiettivi:
1) Più conoscenza traslazionale: sfrutteremo le nuove conoscenze sul meccanismo d'azione di SHP-2 nei FLS di AR in esprimenti *ex vivo* e in modelli di AR *in vivo*. Queste informazioni potrebbero aiutare a comprendere i meccanismi alla base del comportamento di AR-FLS e potenzialmente rivelare un nuovo bersaglio terapeutico per i pazienti con AR.
2) Nuovi bersagli terapeutici: il nostro approccio (dal paziente al laboratorio per tornare al paziente) consente di studiare in maniera approfondita l'SHP-2 come un nuovo bersaglio terapeutico.
3) Impatto per il SSN: l'impatto dell'AR è elevato sia per i pazienti che per i servizi sanitari in termini di costi diretti e indiretti, compresi i farmaci. Pertanto, il nostro progetto mira a colmare la lacuna di quella proporzione non trascurabile di pazienti refrattari ai trattamenti o suscettibili ad eventi avversi (principalmente le infezioni) che contribuiscono ad aumentare sostanzialmente la gravità di malattia. E' degno di nota inoltre il fatto che il nostro progetto è anche economicamente efficace dal momento che i risultati di laboratorio saranno prontamente discussi in un contesto clinico di interesse.

PROFILO DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE

Nome: Ingegnoli Francesca Anna	**Istituzione**	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	Dipartimento/Unità	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche
	Qualifica	Ricercatore Universitario di Reumatologia, Assistente medico di Reumatologia

Presentazione personale

Gli obiettivi di questo progetto sono rilevanti per i pazienti con artrite reumatoide (AR) perché rappresentano un passo avanti verso la convalida della fosfatasi SHP-2 come nuovo target per la terapia dell'AR.
Lo sperimentatore principale ha un contratto a tempo indeterminato come reumatologo presso l'Istituto ospitante e sarà coinvolto nel controllo della gestione del progetto e nel supporto del gruppo di ricerca. Precedenti studi traslazionali su sinoviociti simil-fibroblasti di AR sono stati gestiti con successo dallo sperimentatore principale ed i risultati sono pubblicati su riviste indicizzate (PMID: 11920421, 12165536, 12858466, 26989333, 25212046).
La Divisione di Reumatologia Clinica in cui lavora, è un centro di riferimento regionale per le malattie sistemiche autoimmuni con 25 posti letto per ricoveri e stanze per le prestazioni ambulatoriali.

Istruzione / formazione - Istituzione e sede	Titolo	Anno	Campo di studio
Università di Stanford, Scuola di Medicina, Palo Alto, CA	Medico frequentatore	2013	Clinica di reumatologia / dermatologia
Università degli Studi di Siena, Siena, Italia	Dottorato di Ricerca	2005	Dottorato di Ricerca in Reumatologia Sperimentale (summa cum laude)
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Specializzazione	2001	Reumatologia (summa cum laude)
Ospedale Guy's, King's college, Londra, Regno Unito	Ricercatore nel laboratorio di ricerca sull'artrite	1999	Ricerca di base sulla membrana sinoviale di AR e OA
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Laurea in Medicina e Chirurgia	1996	Laurea in Medicina con il massimo dei voti

Ruolo					
Istituzione	**Divisione/gruppo di ricerca**	**Sede**	**Ruolo**	**Dal (anno)**	**Al (anno)**
Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO	Divisione di reumatologia clinica	Milano, Italia	Assistente medico	2005	2018
Università degli Studi di Milano	Dipartimento di Scienze cliniche e comunità	Milano, Italia	Ricercatore universitario a tempo indeterminato	2005	2018

H index ufficiale: 24.0 (autocertificato)

Source: Scopus Scopus Author Id: 6602755270
ORCID ID: 0000-0002-6727-1273 RESEARCH ID: B-6226-2017

Premi e riconoscimenti:
Nel 2009 ha vinto un premio scientifico per il reumatologo italiano che ha pubblicato nel 2008 la ricerca più rilevante in reumatologia come primo autore su rivista con Impact Factor (premio della Società Italiana di Reumatologia).

Altre informazioni sul CV:
Dal 2016: referente della rete regionale per le malattie rare reumatologiche presso il Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO Milano, Italia.
Dal 2016: membro del gruppo di interesse speciale OMERACT sui risultati critici negli studi di osservazione longitudinale in RA.

Pubblicazioni indicizzate selezionate dello sperimentatore principale

Validi per il livello minimo dello sperimentatore principale				
Titolo	**DOI**	**PMID**	**Cit****	**Po***
Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis.	10.1007/s12016-017-8616-5	28578472	4	U
An international SUrvey on non-iNvaSive tecHniques to assess the mIcrocirculation in patients with RayNaud's phEnomenon (SUNSHINE survey).	10.1007/s00296-017-3808-0	28894946	1	P
Current perspective on rituximab in rheumatic diseases.	10.2147/DDDT.S139248	29042750	1	U
Uniphasic Blanching of the Fingers, Abnormal Capillaroscopy in Non symptomatic Digits, and Autoantibodies: Expanding Options to Increase the Level of Suspicion of Connective Tissue Diseases beyond the Classification of Raynaud's Phenomenon.	10.1155/2015/371960	26075287	4	P
Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: The acute study.	10.1016/j.mvr.2014.08.008	25262916	10	P
Nailfold capillary patterns in healthy subjects: A real issue in capillaroscopy.	10.1016/j.mvr.2013.07.001	23880032	24	P
Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database.	10.1016/j.mvr.2013.06.003	23792167	36	P
Nailfold capillaroscopy in pediatrics.	10.1002/acr.22026	23592520	9	P
Rheumatoid factors: Clinical applications.	10.1155/2013/726598	24324289	28	P
Interstitial lung disease outcomes by high-resolution computed tomography (HRCT) in Anti-Jo1 antibody-positive polymyositis patients: A single centre study and review of the literature.	10.1016/j.autrev.2011.09.007	1985773	36	P
Does polymorphysm of genes coding for pro-inflammatory mediators predict the clinical response to tnf alpha blocking agents? A review analysis of the literature.	10.1016/j.autrev.2011.01.010	21296193	17	P
Anti-tumour necrosis factor alpha therapy normalises fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis.		20483049	31	P
Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nailfold capillaroscopy.	10.1093/rheumatology/kep447	20100796	52	P
Feasibility of Different Capillaroscopic Measures for Identifying Nailfold Microvascular Alterations.	10.1016/j.semarthrit.2007.10.008	18166220	36	P
Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade.	10.1016/j.jaut.2008.07.002	18707846	69	P
Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination).	10.1002/art.23555	18576359	74	P
Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis.	10.1007/s10067-006-0313-3	16670827	43	P
Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls.		16396714	42	P
Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus.	10.1097/01.rhu.0000191193.93720.95	16371797	36	P
Distinct immune profiles characterize patients with diffuse or limited systemic sclerosis.	10.1016/S1521-6616(03)00062-7	12865067	24	P

*Po: posizione P=primo nome, U=ultimo nome, C= corrispondente

**Cit: citazioni, autocertificato

Per la valutazione del CV			
Titolo	**DOI**	**PMID**	**Cit.***
Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group	10.1136/annrheumdis-2013-204522	24442885	93
Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus	10.1136/annrheumdis-2012-202914	23562986	47
Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy	10.1093/rheumatology/kep447	20100796	52
Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade	10.1016/j.jaut.2008.07.002	18707846	69
Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination)	10.1002/art.23555	18576359	74
Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis	10.1007/s10067-006-0313-3	16670827	43
Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome	10.1080/00016480500437435	16698700	57
Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls		16396714	41
Circulating Endothelial Cells as a Marker of Ongoing Vascular Disease in Systemic Sclerosis	10.1002/art.20116	15077314	131
Stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) induces monocyte migration into human synovium transplanted onto SCID mice	10.1002/art.10102	11920421	82

*autocertificato

Ministero della Salute BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 esercizio finanziario anni 2016-2017	**Titolo del progetto:** "La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa".
Codice progetto: RF-2018-12365439	**Sperimentatore Principale**: Ingegnoli Francesca Anna
Tipo di ricerca: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento...	**Istituzione proponente**: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
Tipo di progetto: Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

Finanziamenti			
Istituto finanziato / Paese	**Anno**	**Titolo**	**Ruolo nel progetto**
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	2014	Trapianto autologo di tessuto adiposo per il trattamento di ulcere croniche agli arti inferiori in pazienti con sclerosi sistemica	coordinatore

INFORMAZIONI BIBLIOGRAFICHE DELLO SPERIMANTATORE 1

Nome: Bottini Nunzio	**Istituzione** **Dipartimento/Unità** **Qualifica**	Università della California San Diego Divisione di Reumatologia, Allergologia e Immunologia, Istituto di ricerca clinica traslazionale Professore di ruolo

Istruzione / formazione - Istituzione e sede	Titolo	Anno	Campo di studio
Università della California San Diego, La Jolla, CA.	Specializzazione	2013	Reumatologia
Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia	Dottorato di Ricerca	2007	Pediatria molecolare
Istituto Burnham, La Jolla, CA	Ricercatore	2005	Laboratorio di trasduzione del segnale
Università del Galles, Swansea, Regno Unito	Medico frequentatore	2000	Unità di medicina sperimentale
Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia	Specializzazione	2000	Allergologia e Immunologia clinica
Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia	Laurea in Medicina e Chirurgia	1996	Laurea in Medicina

Presentazione personale

L'obiettivo finale di questo progetto è identificare approcci per poter interferire con la funzione dei sinoviociti simil-fibroblasti come responsabili della distruzione articolare nell'artrite reumatoide (AR).

Il Prof. Bottini è membro dell'Istituto di ricerca clinica traslazionale della UCSD, e il suo laboratorio si concentra sullo studio dei segnali intracellulari che controllano l'aggressività dei sinoviociti simil-fibroblasti nell'AR. In particolare, il suo laboratorio è specializzato nello studio di una famiglia di enzimi, chiamati protein tirosin fosfatasi, coinvolti nel controllo delle vie di trasduzione del segnale mediante la defosforilazione di proteine di segnalazione fosforilate su residui di tirosina.

Istituzione	Divisione/gruppo di ricerca	Sede	Ruolo	Dal (anno)	Al (anno)
Università della California San Diego, La Jolla, CA.	Divisione di Reumatologia, Allergologia e Immunologia	Università della California San Diego	Professore di ruolo	2016	2018
Università della California San Diego, La Jolla, CA.	Divisione di Reumatologia, Allergologia e Immunologia	Università della California San Diego	Professore associato di clinica	2014	2016
Istituto di allergologia e immunologia, La Jolla, CA	Divisione di biologia cellulare	Istituto di allergologia e immunologia	Professore associato	2009	2016
Università del Sud California, Los Angeles, CA.	Istituto di genetica medica	Scuola di medicina di Keck	Ricercatore	2005	2009

H index ufficiale: 37.0 (autocertificato)

Source: Scopus
Scopus Author Id: 7003960970
ORCID ID: 0000-0002-6727-1273
RESEARCH ID: ---

Premi e riconoscimenti:
2016: premio per la ricerca scientifica sull'artrite della Arthritis Foundation Howley
2017: premio Kunkel per giovane ricercatore dell'Associazione Americana di Reumatologia

INFORMAZIONI BIBLIOGRAFICHE DELLO SPERIMANTATORE 2

Nome: Randelli Pietro	**Istituzione**	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	Dipartimento/Unità	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Ortopedia/Traumatologia e Chirurgie Specialistiche, I Clinica Ortopedica
	Qualifica	Professore Ordinario di Ortopedia, Primario di Chirurgia Ortopedica

Istruzione / formazione - Istituzione e sede	Titolo	Anno	Campo di studio
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Master	2002	Ortopedia e traumatologia pediatrica
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Specializzazione	1999	Ortopedia (summa cum laude)
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Laurea in Medicina e Chirurgia	1994	Laurea in Medicina (summa cum laude)

Presentazione personale

Gli obiettivi di questo progetto sono rilevanti perché rappresentano un passo avanti verso la comprensione delle anomalie che contribuiscono all'aggressività dei sinoviociti simil-fibroblasti nell'artrite reumatoide rispetto all'osteoartrosi.

Il Prof. Randelli è il co-sperimentatore principale di questo progetto. Ha un contratto a tempo indeterminato come Direttore della I Clinica Ortopedica presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini, che è un centro di eccellenza per le attività ortopediche e reumatologiche.

La sua Unità, con esperienza nella chirurgia del ginocchio e dell'anca, sarà attivamente coinvolta nel reclutamento dei pazienti e nella raccolta del tessuto sinoviale.

Questa rete clinica consolidata in termini di competenza dei medici e il numero di sostituzioni articolari totali fornisce un subtsrato clinico importante per la fattibilità del progetto.

Istituzione	Divisione/gruppo di ricerca	Sede	Ruolo	Dal (anno)	Al (anno)
Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO	Dipartimento di Ortopedia/ Traumatologia e Chirurgie Specialistiche, I Clinica Ortopedica	Milano, Italia	Direttore della I Clinica Ortopedica	2016	2018
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Ortopedia e traumatologia	Milano, Italia	Professore ordinario	2015	2018
IRCCS Policlinico San Donato	II Unità di Ortopedia	San Donato, Milano, Italia	Direttore della II Unità di Ortopedia	2012	2016
IRCCS Policlinico San Donato	II Unità di Ortopedia	San Donato, Milano, Italia	Assistente medico di ortopedia	2010	2012
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Ortopedia e traumatologia	Milano, Italia	Ricercatore	2006	2015

H index ufficiale: 20.0 (autocertificato)

Source: Scopus
Scopus Author Id: 6701310013
ORCID ID: 0000-0001-9331-820X
RESEARCH ID: G-9360-2015

Premi e riconoscimenti:

Premio Fukuda 2010: Plasma arricchito di piastrine (PRP) nella riparazione artroscopica della cuffia dei rotatori. Studio clinico prospettico randomizzato, 2 anni di follow-up (P. Randelli, P. Arrigoni, V. Ragone, P. Cabitza), ICSES, Edimbourgh, Scozia.
Premio 2011 per la 2° miglior pubblicazione scientifica: plasma arrichito di piastrine (PRP) nella riparazione artroscopica della cuffia dei rotatori. Uno studio clinico prospettico randomizzato, 2 anni di follow-up (P. Randelli, P. Arrigoni, V. Ragone, P. Cabitza), ISAKOS, Rio de Janeiro, Brasile.

INFORMAZIONI BIBLIOGRAFICHE DELLO SPERIMANTATORE 3

Nome: Ughi Nicola	**Istituzione**	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	Dipartimento/Unità	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche
	Qualifica	Specialista in Reumatologia

Istruzione / formazione - Istituzione e sede	Titolo	Anno	Campo di studio
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Corso post-laurea in Ricerca clinica: linee guida per la pratica clinica	2017	Sviluppo di linee guida per scopi di pratica clinica, in collaborazione con GRADE Working Group e McMaster University
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Specializzazione	2016	Reumatologia (summa cum laude)
Università degli Studi di Milano, Milano, Italia	Laurea in Medicina e Chirurgia	2010	Laurea in Medicina

Presentazione personale

Gli obiettivi di questo progetto riguardano gli aspetti di base e traslazionali della ricerca clinica in pazienti con artrite reumatoide (AR), concentrandosi sulla fosfatasi SHP-2 come nuovo bersaglio terapeutico nell'AR.

Il dott. Ughi, un medico di 32 anni con specializzazione in Reumatologia, farà parte della gruppo. Contribuirà al reclutamento e al monitoraggio dei pazienti poiché queste parti richiedono uno sforzo rilevante in termini di logistica e organizzazione.

L'Istituto ospitante chiede di finanziare un contratto di 3 anni per coinvolgerlo a tempo pieno in questo progetto con competenze specifiche nel campo della reumatologia. Migliorerà le sue capacità nella gestione dei pazienti reumatologici e acquisirà esperienza nella ricerca traslazionale.

Istituzione	Divisione/gruppo di ricerca	Sede	Ruolo	Dal (anno)	Al (anno)
ASST Melegnano e della Martesana	Medicina generale, servizio reumatologico	Vizzolo Predabissi, Milano, Italia	Specialista in Reumatologia	2016	2017
Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico, ASST Gaetano Pini-CTO	Divisione di Reumatologia Clinica	Milano, Italia	Specialista in Reumatologia	2017	2018

H index ufficiale: 5.0 (autocertificato)

Source: Scopus
ORCID ID: 0000-0003-4637-1133

Scopus Author Id: 36495660900
RESEARCH ID: J-2203-2018

Premi e riconoscimenti:

2017: Premio per la Società Italiana di Reumatologia 2017 (borsa per spese di viaggio) per discutere un abstract accettato per presentazione al congress annuale della Società Europea di Reumatologia (2018)
2017: Sovvenzione per il programma biennale incentrato sulla professionalizzazione e la formazione scientifica dei reumatologi - Unità di epidemiologia della Società Italiana di Reumatologia (2017-2019)

Competenze degli sperimentatori

Pubblicazioni selezionate sottoposte a revisione tra pari del gruppo di ricerca / collaboratori

Sperimentatore	Titolo	DOI	PMID	Cit.*
Bottini Nunzio	Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: Passive responders and imprinted aggressors	10.1038/nrrheum.2012.190	23147896	207
Randelli Pietro	Platelet Rich Plasma In Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Prospective Rct Study, 2-Year Follow-Up	10.1016/j.jse.2011.02.008	21570659	225
Randelli Pietro	IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine	10.1136/bjsm.2010.079822	21106774	141
Randelli Pietro	Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair. A pilot study	10.1080/09638280801906081	18608363	128
Bottini Nunzio	Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases	10.1016/j.smim.2006.03.008	16697661	214
Bottini Nunzio	Multi-walled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis	10.1016/j.toxlet.2005.06.020	16125885	475
Bottini Nunzio	Protein tyrosine phosphatases and the immune response	10.1038/nri1530	15630428	233
Bottini Nunzio	Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant	10.1038/ng1673	16273109	494
Bottini Nunzio	A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes	10.1038/ng1323	15004560	956
Bottini Nunzio	Protein tyrosine phosphatases in the human genome	10.1016/j.cell.2004.05.018	15186772	1210

* autocertificate

Finanziamenti

Istituto finanziato / Paese	Anno	Titolo	Ruolo nel progetto	Sperimentatore
Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze biomediche per la salute	2015-2016	Effetti dell'attivazione chimica del fattore inducibile da ipossia 1 alfa (HIF-1a) su colture primarie di cellule staminali tendinee della cuffia dei rotatori umani. Uno studio di laboratorio controllato	coordinatore	Randelli Pietro
Cell Factory Biomet	2006-2008	PRP nella riparazione della cuffia dei rotatori: uno studio prospettico RCT	Coordinatore	Randelli Pietro
NIH/NIAID	2008-2020	PTPN22 e autoimmunità (R01 AI070544)	coordinatore	Bottini Nunzio
NIH/NIAMS	2016-2017	Ruolo di PTP4A1 nella sclerosi sistemica (R21AR069822)	coordinatore	Bottini Nunzio
Harrington Discovery Institute	2016-2018	Targeting la fosfatasi transmembrana PFRS come terapia per l'AR	coordinatore	Bottini Nunzio
USAMRAA	2016-2019	Targeting PTPRS per la terapia per l'artrite reumatoide	coordinatore	Bottini Nunzio
NIH/NIAMS	2014-2019	Ruolo del PTPRS nell'artrite reumatoide (R01 AR066053)	coordinatore	Bottini Nunzio
Rheumatology Research Foundation Targeted Research Grant	2014-2016	Genetica funzionale di PTPN2, un importante gene dell'artrite	coordinatore	Bottini Nunzio
NIH /NIAID	2013-2015	Genetica funzionale cellulare dell'autoimmunità attraverso integrazione genica mirata (R21 AI101875)	coordinatore	Bottini Nunzio
NIH/NIDDK	2008-2014	Esami fluorogenici per HTS cellulare di inibitori della tirosina fosfatasi (R01 DK080165)	coordinatore	Bottini Nunzio

Preventivo totale proposto (euro)				
Costi	**Preventivo totale**	**Co-finanziamento**	**Elenco dei costi proposti per il finanziamento ministeriale**	**Percentuale del totale proposta al Ministero della salute**
1a stipendio personale dipendente	0,00			0,00
1b contratti per i ricercatori	164.000,00	0,00	164.000,00	39,15
2 attrezzature (leasing- affitto)	20.000,00	0,00	20.000,00	4,77
3a materiali	70.000,00	0,00	70.000,00	16,71
3b modelli animali	0,00	0,00	0,00	0,00
3c subcontratti	0,00	0,00	0,00	0,00
3d costo pazienti	12.000,00	0,00	12.000,00	2,86
4 servizi IT e database	3.000,00	0,00	3.000,00	0,72
5 spese di pubblicazione	7.000,00	0,00	7.000,00	1,67
6 convegni	4.000,00	0,00	4.000,00	0,95
7 viaggi	41.000,00	0,00	41.000,00	9,79
8 spese generali	41.888,89	0,00	41.888,89	10,00
9 spese di coordinamento	56.000,00	0,00	56.000,00	13,37
Totale	418.888,89	0,00	418.888,89	100,00

Resoconto del contributo di co-finanziamento: nessuno

Giustificazioni del preventivo	
1a stipendio personale dipendente	Non permesso
1b contratti per i ricercatori	Contratto a tempo pieno per il giovane ricercatore (Unità 1) e part-time per il tecnico (Unità 3)
2 attrezzature (leasing- affitto)	Affitto strumenti di laboratorio (es. incubatore, shaker da laboratorio, microscopio)
3a materiali	Materiale monouso di laboratorio (es. oggetti in plastica), terreni di coltura cellulare, reagenti
3b modelli animali	Nessuno
3c subcontratti	Nessuno
3d costo pazienti	Rimborso spese di viaggio per le visite previste nello studio
4 servizi IT e database	Preparazione database e inserimento dati
5 spese di pubblicazione	Spese di pubblicazione open-access
6 convegni	Costi di registrazione a convegni nazionali e internazionali
7 viaggi	Spese di viaggio e alloggio per i congressi scientifici (Unità 1 e 3), spese di missione da e per l'Unità 2 (ricercatore Italiano residente all'estero)
8 spese generali	spese generali
9 spese di coordinamento	Spedizioni internazionali di materiale biologico dall'Unità 1 all'Unità 2, assicurazione pazienti

Preventivo totale proposto UO1. Istituzione: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità (euro)

Costi	Preventivo totale	Co-finanziamento	Elenco dei costi proposti per il finanziamento ministeriale	Percentuale del totale proposta al Ministero della salute
1a stipendio personale dipendente	0,00			0,00
1b contratti per i ricercatori	114.000,00	0,00	114.000,00	40,55
2 attrezzature (leasing-affitto)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a materiali	20.000,00	0,00	20.000,00	7,11
3b modelli animali	0,00	0,00	0,00	0,00
3c subcontratti	0,00	0,00	0,00	0,00
3d costo pazienti	12.000,00	0,00	12.000,00	4,27
4 servizi IT e database	3.000,00	0,00	3.000,00	1,07
5 spese di pubblicazione	7.000,00	0,00	7.000,00	2,49
6 convegni	2.000,00	0,00	2.000,00	0,71
7 viaggi	39.000,00	0,00	39.000,00	13,87
8 spese generali	28.111,11	0,00	28.111,11	10,00
9 spese di coordinamento	56.000,00	0,00	56.000,00	19,92
Totale	281.111,11	0,00	281.111,11	100,00

Resoconto del contributo di co-finanziamento: nessuno

Giustificazioni del preventivo	
1a stipendio personale dipendente	Non permesso
1b contratti per i ricercatori	Contratto a tempo pieno per il giovane ricercatore
2 attrezzature (leasing- affitto)	Nessuno
3a materiali	Materiale monouso di laboratorio (es. oggetti in plastica), terreni di coltura cellulare, reagenti
3b modelli animali	Nessuno
3c subcontratti	Nessuno
3d costo pazienti	Rimborso spese di viaggio per le visite previste nello studio
4 servizi IT e database	Preparazione database e inserimento dati
5 spese di pubblicazione	Spese di pubblicazione open-access
6 convegni	Costi di registrazione a convegni nazionali e internazionali
7 viaggi	Spese di viaggio e alloggio per i congressi scientifici, spese di missione da e per l'Unità 2 (ricercatore Italiano residente all'estero)
8 spese generali	spese generali
9 spese di coordinamento	Spedizioni internazionali di materiale biologico dall'Unità 1 all'Unità 2, assicurazione pazienti

Preventivo totale proposto UO2 Istituzione: Università della California San Diego (euro)

Costi	Preventivo totale	Co-finanziamento	Elenco dei costi proposti per il finanziamento ministeriale	Percentuale del totale proposta al Ministero della salute
1a stipendio personale dipendente	0,00			
1b contratti per i ricercatori	0,00	0,00	0,00	
2 attrezzature (leasing-affitto)	0,00	0,00	0,00	
3a materiali	0,00	0,00	0,00	
3b modelli animali	0,00	0,00	0,00	
3c subcontratti	0,00	0,00	0,00	
3d costo pazienti	0,00	0,00	0,00	
4 servizi IT e database	0,00	0,00	0,00	
5 spese di pubblicazione	0,00	0,00	0,00	
6 convegni	0,00	0,00	0,00	
7 viaggi	0,00	0,00	0,00	
8 spese generali	0,00	0,00	0,00	
9 spese di coordinamento				
Totale	0,00	0,00	0,00	

Resoconto del contributo di co-finanziamento: nessuno

Giustificazioni del preventivo	
1a stipendio personale dipendente	Non permesso
1b contratti per i ricercatori	Nessuno
2 attrezzature (leasing- affitto)	Nessuno
3a materiali	Nessuno
3b modelli animali	Nessuno
3c subcontratti	Nessuno
3d costo pazienti	Nessuno
4 servizi IT e database	Nessuno
5 spese di pubblicazione	Nessuno
6 convegni	Nessuno
7 viaggi	Nessuno
8 spese generali	Nessuno
9 spese di coordinamento	Non permesso

Preventivo totale proposto UO3 Istituzione: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità (euro)

Costi	Preventivo totale	Co-finanziamento	Elenco dei costi proposti per il finanziamento ministeriale	Percentuale del totale proposta al Ministero della salute
1a stipendio personale dipendente	0,00			0,00
1b contratti per i ricercatori	50.000,00	0,00	50.000,00	36,29
2 attrezzature (leasing-affitto)	20.000,00	0,00	20.000,00	14,52
3a materiali	50.000,00	0,00	50.000,00	36,29
3b modelli animali	0,00	0,00	0,00	0,00
3c subcontratti	0,00	0,00	0,00	0,00
3d costo pazienti	0,00	0,00	0,00	0,00
4 servizi IT e database	0,00	0,00	0,00	0,00
5 spese di pubblicazione	0,00	0,00	0,00	0,00
6 convegni	2.000,00	0,00	2.000,00	1,45
7 viaggi	2.000,00	0,00	2.000,00	1,45
8 spese generali	13.777,78	0,00	13.777,78	10,00
9 spese di coordinamento				0,00
Totale	137.777,78	0,00	137.777,78	100,00

Resoconto del contributo di co-finanziamento: nessuno

Giustificazioni del preventivo	
1a stipendio personale dipendente	Non permesso
1b contratti per i ricercatori	Contratto part-time per un tecnico
2 attrezzature (leasing- affitto)	Affitto strumenti di laboratorio (es. incubatore, shaker da laboratorio, microscopio)
3a materiali	Materiale monouso di laboratorio (es. oggetti in plastica), terreni di coltura cellulare, reagenti
3b modelli animali	Nessuno
3c subcontratti	Nessuno
3d costo pazienti	Nessuno
4 servizi IT e database	Nessuno
5 spese di pubblicazione	Nessuno
6 convegni	Costi di registrazione a convegni nazionali e internazionali
7 viaggi	Spese di viaggio e alloggio per i congressi scientifici
8 spese generali	spese generali
9 spese di coordinamento	Non permesso

Informazioni sullo sperimentatore principale

Cognome: Ingegnoli
Nome: Francesca Anna
Codice fiscale: NGGFNC71E49B019O
Documento: Carta d'identità, Numero: 4520998AA
Data di nascita: 09/05/1971
Luogo di nascita: Borgomanero
Provincia di nascita: NO
Indirizzo lavorativo: Piazza Cardinal Ferrari 1
Città: Milano
CAP: 20122
Provincia: MI
Email: francesca.ingegnoli@unimi.it
Telefono: 3490539743
Altro telefono: 0258296456
Fax: 0258296604
Qualifica: Dirigente medico, ricercatore universitario confermato
Struttura: Divisione di Reumatologia Clinica
Istituzione: Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	***Titolo progetto:*** La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

DATI DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR E DEI RESPONSABILI DELLE UNITA' OPERATIVE

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Nome	Cognome	Data di nascita	Codice Fiscale
Francesca Anna	Ingegnoli	09/05/1971	NGGFNC71E49B019O

RIFERIMENTI PROFESSIONALI

Datore di Lavoro	Università degli Studi di Milano
Sede Datore di lavoro	Via Festa del Perdono 7, Milano
Posizione presso Datore di Lavoro	Ricercatore Universitario Confermato
Istituzione SSN	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO
Posizione Contrattuale nel SSN	Convenzionato
Tipo Contratto nel SSN	Professore Universitario con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore
Indirizzo lavoro	Piazza Cardinal Ferrari 1, Milano
Sede di svolgimento del Progetto	Piazza Cardinal Ferrari 1, Milano

Telefono	Fax	E-mail	Cellulare
02-58296456	02-58296315	francesca.ingegnoli@unimi.it	349-0539743

CO-PI

Nome	Cognome	Data di nascita	Codice Fiscale
Pietro Simone	Randelli	01/07/1969	RNDPRS69L01F205Q

RIFERIMENTI PROFESSIONALI

Datore di Lavoro	Università degli Studi di Milano
Sede Datore di lavoro	Via Festa del Perdono 7, Milano
Posizione presso Datore di Lavoro	Professore Ordinario
Istituzione SSN	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO
Posizione Contrattuale nel SSN	Convenzionato
Tipo Contratto nel SSN	Professore Universitario con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore
Indirizzo lavoro	Piazza Cardinal Ferrari 1, Milano
Sede di svolgimento del Progetto	Piazza Cardinal Ferrari 1, Milano

Telefono	Fax	E-mail	Cellulare
02-58296413	02/58296351	pietro.randelli@unimi.it	335-5292622

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	Titolo progetto: La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il progetto prevede sperimentazione animale? (SI/NO) NO

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto Autorizzato Sperimentazione Animale	
Nominativo del responsabile sperimentazione animale	
Ente responsabile sperimentazione animale	
Data Decreto autorizzazione sperimentazione animale	
Numero autorizzazione sperimentazione animale	
Durata in mesi sperimentazione animale	
Tipo animali sperimentazione animale	
Numero animali sperimentazione animale	
Ulteriori Enti finanziatori del progetto di sperimentazione animale	

Allegare al presente modulo il decreto di autorizzazione alla sperimentazione animale

Nel caso in cui la denominazione del progetto sia diversa dal titolo del progetto da finanziare oppure il responsabile della sperimentazione animale non risulta elencato tra i ricercatori partecipanti al progetto da finanziare, si prega allegare autodichiarazione legale del responsabile del Benessere Animale attestante che l'autorizzazione presentata è valida per il progetto in questione.

Allegata autodichiarazione legale del responsabile del benessere animale sulla sperimentazione animale? (SI/NO)

NO

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	Titolo progetto: La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

COMITATO ETICO

Il progetto di ricerca prevede il parere del Comitato Etico? (SI/NO) SI

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto sottomesso al Comitato etico	Studio sul ruolo delle tirosin fosfatasi nella membrana sinoviale di pazienti con artropatie infiammatorie e degenerative
Comitato Etico di riferimento principale	Comitato Etico Milano Area 2
Data parere del Comitato Etico Principale	08/10/2019
Eventuale Comitato Etico Locale di riferimento	
Eventuale Data parere del Comitato Etico Locale di riferimento	
Parere Comitato Etico	Progetto approvato: (•) senza modifiche ( ) con modifiche
Nominativo del responsabile presentazione progetto al Comitato Etico	Ingegnoli Francesca Anna
Istituzione di Appartenenza del responsabile presentazione progetto al Comitato Etico	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO

Allegare al presente modulo il parere del Comitato Etico.

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	Titolo progetto: La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

UNITA' OPERATIVE

U.O.1-Istituzione	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		
Unità operativa	U.O.C. Reumatologia Clinica		
Responsabile U.O. del progetto	Ingegnoli Francesca Anna		
Datore di Lavoro	Università degli Studi di Milano		
Sede lavoro	Via Festa del Perdono 7, Milano		
Posizione presso Datore di Lavoro	Ricercatore Universitario Confermato		
Istituzione SSN	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO		
Posizione Contrattuale nel SSN	Convenzionato		
Tipo Contratto nel SSN	Professore Universitario con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore		
U.O.C SSN dove sarà svolto il progetto	U.O.C. Reumatologia Clinica		
Indirizzo lavoro	Piazza Cardinal Ferrari 1, Milano		
Sede di svolgimento del Progetto	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO		
Indirizzo lavoro	Piazza Cardinal Ferrari 1, Milano		
	Telefono	Fax	E-mail
	02-58296456	02-58296315	francesca.ingegnoli@unimi.it

U.O.2-Istituzione	Università della California San Diego
Unità operativa	Divisione di Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica
Responsabile U.O. del progetto	Bottini Nunzio
Datore di Lavoro	Università della California San Diego
Sede lavoro	Istituto di ricerca clinica traslazionale
Posizione presso Datore di Lavoro	Professore Ordinario
Istituzione SSN	Nessuna
Posizione Contrattuale nel SSN	Nessuna Posizione nel SSN
Tipo Contratto nel SSN	Nessun Contratto nel SSN
Indirizzo lavoro	9500 Gilman Dr. Mail Code 0656, La Jolla, California, USA
Sede di svolgimento del Progetto	La Jolla, San Diego, Caliornia, USA

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	Titolo progetto: La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

Indirizzo lavoro	9500 Gilman Dr. Mail Code 0656, La Jolla, California, USA		
	Telefono	Fax	E-mail
	+1858-246-2398	+1858-822-4626	nbottini@AD.UCSD.EDU

U.O.3-Istituzione	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		
Unità operativa	I Clinica Ortopedica		
Responsabile U.O. del progetto	Randelli Pietro Simone		
Datore di Lavoro	Università degli Studi di Milano		
Sede lavoro	Via Festa del Perdono 7, Milano		
Posizione presso Datore di Lavoro	Professore Ordinario		
Istituzione SSN	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO		
Posizione Contrattuale nel SSN	Convenzionato		
Tipo Contratto nel SSN	Professore Universitario con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore		
Indirizzo lavoro	Piazza Cardinal Ferrari 1, Milano		
Sede di svolgimento del Progetto	Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO		
Indirizzo lavoro	Piazza Cardinal Ferrari 1, Milano		
	Telefono	Fax	E-mail
	02-58296413	02/58296351	rosa.suma@asst-pini-cto.it

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	Titolo progetto: La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

DICHIARAZIONE DEL RAPPRESENTANTE LEGALE SULLA POSIZIONE LAVORATIVA DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR

Il/La sottoscritto/a LUIGI CAJAZZO nato/a a MAZARA DEL VALLO il 29/08/1968 in ossequio agli adempimenti di cui al Bando Ricerca Finalizzata 2018, in qualità di Rappresentante legale del Destinatario Istituzionale REGIONE LOMBARDIA -DG WELFARE ai sensi degli artt. 12 e 12bis D.Lgs 502/92, dichiara sotto la propria responsabilità quanto segue :

- Il Principal Investigator (PI) del progetto sopra indicato è: Ingegnoli Francesca Anna
- Il PI svolge la propria attività lavorativa presso: Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO

con la qualifica di: Ricercatore Universitario Confermato convenzionato SSN

- Il PI svolgerà il progetto presso la seguente struttura del SSN afferente a questo

Destinatario Istituzionale: ASST PINI-CTO

Unità operativa dove sarà svolta la ricerca: U.O.C. Reumatologia Clinica

Indirizzo dell'unità operativa: Piazza Cardinal Ferrari 1, Milano

Nel caso in cui il PI svolga la ricerca presso una struttura del SSN o di altro Destinatario Istituzionale, non facendo parte del personale di ruolo di detta struttura, specificare: la tipologia dell'accordo convenzione regolativo del rapporto sottoscritto il 07/02/1996 tra il Destinatario Istituzionale/Struttura SSN ASST PINI CTO e il/la UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO della durata di mesi: SENZA SCADENZA

La ricerca verrà svolta da P.I. con rapporto di esclusività.

Firma del rappresentante legale del destinatario istituzionale

LUIGI CAJAZZO

BUDGET SINTETICO – FINANZIAMENTO A CARICO DEL MOH

VOCI DI SPESA	RIPARTIZIONE FINANZIAMENTO
1. Personale a Contratto (Personell-Researcher Contracts)	€188.000,00
2. Attrezzature (Leasing-Affitto) (Equipment)	€0,00
3. Consumi (Consumables)	€92.000,00
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Bases)	€7.000,00
5. Pubblicazioni (Publication Costs)	€7.000,00
6. Convegni	€4.000,00
7. Missioni (Travels)	€41.000,00
8. Spese Generali (Overheads)	€41.888,89
9. Spese di Coordinamento (Coordination Costs)	€38.000,00
TOTALE	€418.888,89

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	Titolo progetto: La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

BUDGET ANALITICO TOTALE

COSTI	BUDGET TOTALE	COFINANZIAMENTI [1]	COSTI COMPLESSIVI A CARICO DEL MOH	U.O.1 COSTI A CARICO DEL MOH	U.O.2 COSTI A CARICO DEL MOH	U.O.3 COSTI A CARICO DEL MOH
1a. PERSONELL- Staff Salary	€0,00	€0,00	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
1b. PERSONELL - Researchers Contracts	€188.000,00	€0,00	€188.000,00	€138.000,00	€0,00	€50.000,00
2. Equipment (Leasing-Rent)	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
3a. CONSUMABLES-Supplies	€92.000,00	€0,00	€92.000,00	€22.000,00	€0,00	€70.000,00
3b. CONSUMABLES Model Costs	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
3c. CONSUMABLES Subcontracts	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
3d. CONSUMABLES Patient costs	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
4. IT Services and Data Bases	€7.000,00	€0,00	€7.000,00	€7.000,00	€0,00	€0,00
5. Publication Costs	€7.000,00	€0,00	€7.000,00	€7.000,00	€0,00	€0,00
6. Convegni [2]	€4.000,00	€0,00	€4.000,00	€2.000,00	€0,00	€2.000,00
7. Travels [3]	€41.000,00	€0,00	€41.000,00	€39.000,00	€0,00	€2.000,00
8. Overheads	€41.888,89	€0,00	€41.888,89	€28.111,11	€0,00	€13.377,38
9. Coordination Costs [4]	€38.000,00	€0,00	€38.000,00	€38.000,00	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
Total	€418.888,89	€0,00	€418.888,89	€281.111,11	€0,00	€137.777,78

Co-Funding Contributor/s [1]

Nessuno

[1] Report the Co-Funding Contributor/s

[2] sono considerate eleggibili sui fondi ministeriali solo le spese di iscrizione a convegni, conformi a quanto indicato al punto 1.3 delle sezioni A, B, C e D del bando ricerca finalizzata 2018. Quanto specificato vale anche per i programmi di rete di cui alla sezione E.

[3] A tale voce vanno imputate le spese di viaggio e soggiorno sostenute dai ricercatori per la partecipazione a convegni. Tali spese saranno considerate eleggibili solo se, rispondenti ai requisiti di cui al punto 1.3 delle sezioni A, B, C e D del bando RF2018, ciò vale anche per i programmi di rete - sezione E.

[4] limitatamente all'U.O.1/WP1, a tale voce di costo devono essere ricondotte: le spese sostenute per l'organizzazione di eventuali convegni finalizzati alla diffusione della ricerca; le spese di viaggio effettuate dai ricercatori da e verso le diverse unità operative o i diversi WP; le spese a supporto delle procedure amministrative.

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	Titolo progetto: La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO - UO1- Istituzione Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO, UOC Reumatologia Clinica

1b. Researchers Contracts: Expertise: Contratto per un medico (Unità 1) e un biologo (c/o INGM per parte di laboratorio)
2. Equipment (Leasing-Rent): Nessuno
3a. Supplies: Materiale monouso di laboratorio (es. oggetti in plastica), terreni di coltura cellulare, reagenti
3b. Model Costs: Nessuno
3c. Subcontracts: Nessuno
3d. Patient costs: Rimborso spese di viaggio per le visite previste nello studio
4. IT Services and Data Bases: Preparazione database e inserimento dati
5. Publication Costs: Spese di pubblicazione open-access
6. Convegni [2]: Costi di registrazione a convegni nazionali e internazionali
7. Travels [3]: Spese di viaggio e alloggio per i congressi scientifici (Unità 1 e 3), spese di missione da e per l'Unità 2 (ricercatore Italiano residente all'estero)
8. Overheads: Spese generali
9. Coordination Costs [4]: Spedizioni internazionali di materiale biologico dall'Unità 1 all'Unità 2

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	Titolo progetto: La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO – UO2- Istituzione: Università della California San Diego, Divisione di Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica

1b. Researchers Contracts: Expertise: Non permesso
2. Equipment (Leasing-Rent): Non permesso
3a. Supplies: Non permesso
3b. Model Costs: Non permesso
3c. Subcontracts: Non permesso
3d. Patient costs: Non permesso
4. IT Services and Data Bases: Non permesso
5. Publication Costs: Non permesso
6. Convegni [2]: Non permesso
7. Travels[3]: Non permesso
8. Overheads: Nessuno
9. Coordination Costs[4]: NON PERMITTED

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità* ***BANDO RICERCA FINALIZZATA 2018 fondi esercizio finanziario 2016-2017***	Titolo progetto: La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa.
Codice progetto: RF-2018-12365439	***Destinatario Istituzionale:*** Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO – UO3 Istituzione: Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico ASST Gaetano Pini-CTO, I Clinica Ortopedica

1b. Researchers Contracts: Expertise: Contratto part-time per un biologo o medico
2. Equipment (Leasing-Rent): Nessuno
3a. Supplies: Materiale monouso di laboratorio (es. oggetti in plastica), terreni di coltura cellulare, reagenti
3b. Model Costs: Nessuno
3c. Subcontracts: Nessuno
3d. Patient costs: Nessuno
4. IT Services and Data Bases: Nessuno
5. Publication Costs: Nessuno
6. Convegni[2]: Costi di registrazione a convegni nazionali e internazionali
7. Travels[3]: Spese di viaggio e alloggio per i congressi scientifici
8. Overheads: Spese generali
9. Coordination Costs[4]: NON PERMITTED

AZIENDA OSPEDALIERA

ISTITUTO ORTOPEDICO GAETANO PINI

MILANO

Deliberazione n. 60 del 25 FEB 2005 Atti n. 23/2005

Oggetto: **Presa d'atto dell'attribuzione delle funzioni assistenziali alla dott.ssa Francesca Ingegnoli presso il Dipartimento di Reumatologia e Specialità Cliniche di Supporto.**

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso che con deliberazione n. 65DG.ff del 7 febbraio 1996, atti n. 148/74/11 è stata approvata la convenzione con l'Università degli Studi di Milano, attuativa per la gestione dell'assistenza sanitaria connessa ai fini istituzionali della ricerca e della didattica medica universitaria;

dato atto che l'Università degli Studi di Milano con nota del 20 gennaio 2005 prot. n. 53/2005/LDP, ha proposto l'attribuzione delle funzioni assistenziali alla dott.ssa Ingegnoli Francesca, presso il Dipartimento di Reumatologia di questa Azienda Ospedaliera;

preso atto che con nota 14 febbraio 2005, protocollo n. 0007021, la Direzione dell'Azienda ha confermato la disponibilità a quanto proposto dall'università degli Studi di Milano, all'attribuzione delle funzioni assistenziali alla dott.ssa Ingegnoli;

vista la nota prot. n. 0007021 del 14 febbraio 2005 dell'Università degli Studi di Milano concernente la comunicazione del Consiglio di Facoltà di Medicina e Chirurgia che nella seduta del 2 febbraio 2005 ha deliberato l'attribuzione delle funzioni assistenziali alla dott.ssa Ingegnoli;

verificata ed accertata, da parte dell'ufficio competente, la sussistenza delle condizioni previste dalle disposizioni richiamate;

AZIENDA OSPEDALIERA

ISTITUTO ORTOPEDICO GAETANO PINI

MILANO

Deliberazione n. 60 del 25 FEB 2005 Atti n. 23/2005

Presa d'atto dell'attribuzione delle funzioni assistenziali alla dott.ssa Francesca Ingegnoli presso il Dipartimento di Reumatologia e Specialità Cliniche di Supporto

visti

- i CC.CC.NN.L. per l'area della dirigenza medica e veterinaria;
- il D.lgs. 30 dicembre 1992 n. 502, recante norme per il riordino della disciplina in materia sanitaria;
- il D.lgs. 30 marzo 2001 n. 165, recante norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche;
- il D.P.G.R. 30 giugno 1994 n. 4072, relativo alla costituzione di questa Azienda ospedaliera;
- la D.G.R.L. 23 dicembre 2002 n. VII/11750 di nomina del Direttore generale di questa Azienda ospedaliera,
- l'attestazione dell'Ufficio circa la legittimità del presente provvedimento,

dato atto dei pareri favorevoli del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo, acquisiti come in atti,

delibera

per le motivazioni indicate in premessa:

1) di dare atto che a decorrere dal 14 febbraio 2005 sono attribuite le funzioni assistenziali, nell'ambito dei rapporti convenzionali in atto con l'Università degli Studi di Milano, alla dott.ssa Francesca Ingengoli, ricercatore del SSD MED/16 (Reumatologia), assegnandola ad ogni effetto al Dipartimento di Reumatologia e specialità Cliniche di Supporto e destinandola all'espletamento delle pertinenti specifiche esigenze di assistenza del Dipartimento stesso;

AZIENDA OSPEDALIERA

ISTITUTO ORTOPEDICO GAETANO PINI

MILANO

Deliberazione n. 60 del 25 FEB 2005 Atti n. 23/2005

Presa d'atto dell'attribuzione delle funzioni assistenziali alla dott.ssa Francesca Ingegnoli presso il Dipartimento di Reumatologia e Specialità Cliniche di Supporto.

2) di dare atto che l'onere derivante dal presente provvedimento ammontante ad € 28.220,58.= annui, verrà registrato, a cura dell'U.O. Gestione risorse economico-finanziarie, tra i costi del bilancio economico preventivo 2005;

3) di dichiarare il presente atto non soggetto a controllo preventivo (art. 13, comma 6°, L.R. n. 31/1997);

4) di disporre la pubblicazione della presente deliberazione, dando atto che la stessa è immediatamente esecutiva (art. 13, comma 7°, L.R. n. 31/1997).

IL DIRETTORE GENERALE
(dott. Vito Corrao)

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(dott. Paolo Moretti)

IL DIRETTORE SANITARIO
(dott. Nunzio A. Buccino)

U.O. Gestione del personale dipendente
Si attesta la legittimità del presente provvedimento
Responsabile del procedimento: dott. Paolo Moretti
Pratica trattata da: sig.a Piercarla Dalmasso

AZIENDA OSPEDALIERA

ISTITUTO ORTOPEDICO GAETANO PINI

MILANO

Deliberazione n. 60 del 25 FEB 2005 Atti n. 23/2005

Presa d'atto dell'attribuzione delle funzioni assistenziali alla dott.ssa Francesca Ingegnoli presso il Dipartimento di Reumatologia e Specialità Cliniche di Supporto

RELAZIONE DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è pubblicata all'Albo pretorio di questa Azienda dal 25 FEB 2005 e vi rimarrà per 15 giorni consecutivi.

Milano, lì 25 FEB 2005

U.O. AFFARI GENERALI E LEGALI
L'ASSISTENTE AMMINISTRATIVO
(Maria Cianchella)

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 329 del 28 MAG. 2019

OGGETTO: attribuzione funzioni assistenziali e apicali di Direttore della UOC Reumatologia Clinica dell'ASST Gaetano Pini - CTO al prof. Roberto Felice CAPORALI, docente di I^ fascia per il SSD MED 16 – Reumatologia, in regime di convenzione con l'Università degli Studi di Milano - a far tempo dal 01/06/2019.

DELIBERAZIONE ADOTTATA DAL DIRETTORE GENERALE DOTT. FRANCESCO LAURELLI

SU PROPOSTA DEL DIRIGENTE
UOC AFFARI GENERALI, ISTITUZIONALI E LEGALI

accertata la competenza procedurale, sottopone in data 28 MAG. 2019 l'allegata proposta di deliberazione sull'argomento all'oggetto specificato, la cui spesa rientra nel budget assegnato.

Il Responsabile del Procedimento
Dirigente UOC Affari Generali, Istituzionali e Legali
Dott.ssa Marilena Moretti
Marilena Moretti

IL DIRETTORE UOC ECONOMICO FINANZIARIA

ha registrato contabilmente

X la spesa di €. 40.075,58.., prevista nella presente proposta, rientra nel Conto Economico del/dei Bilancio/i Preventivo/i Economico/i anno/anni 2019-2020 al /ai conto/i economico/i n. 510.001.0001 "integrazione stipendiale universitari
510.001.00010 oneri sociali universitari 555.001.00022 IRAP universitari

□ la spesa di €.....,prevista nella presente proposta, rientra nello Stato Patrimoniale del/dei Bilancio/i d'esercizio/i .....al /ai conto/i n..... "....."

□ gli introiti di €....., previsti nella presente proposta, rientrano nel Conto Economico del/dei Bilancio/i d'esercizio/i.....al/ai conto/i economico/i n..... "....."

□ Il presente provvedimento non comporta spesa

Il Direttore UOC Economico Finanziaria
Dott.ssa Emilia Martignoni

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 329 del 28 MAG. 2019

IL DIRETTORE GENERALE

Viste
- la DGR n. X/4475 del 10/12/2015 di costituzione, a partire dal 1° gennaio 2016, dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO;
- la DGR XI/1063 del 17/12/2018 di nomina del Dott. Francesco Laurelli quale Direttore Generale dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Gaetano Pini-CTO per il periodo 01/01/2019 - 31/12/2023;
- la deliberazione aziendale n. 1 del 02/01/2019 di presa d'atto della predetta DGR XI/1063/2018 e di insediamento dall'01/01/2019 sino al 31/12/2023 del Dott. Francesco Laurelli quale Direttore Generale dell'ASST G. Pini-CTO;

richiamata la convenzione attuativa approvata con deliberazione n. 65 del 07.02.1996 tra l'Università degli Studi di Milano, Facoltà di Medicina e Chirurgia e l'A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini, oggi ASST G. Pini-CTO, disciplinante le forme di integrazione tra le attività di didattica e di ricerca delle Facoltà di Area Medico-sanitaria e l'attività assistenziale ospedaliera, nel rispetto delle rispettive autonomie e le specifiche finalità istituzionali;

dato atto che:
- in attuazione del Piano di Organizzazione Aziendale Strategico (POAS) 2016-2018 adottato con deliberazione n. 479 del 27.10.2016 e approvato con D.G.R X/6886 del 17/7/2017, venivano riconfermate, nel nuovo assetto organizzativo aziendale, le Strutture Sanitarie Complesse a direzione universitaria, convenzionate con UNIMI, nelle discipline dell'Ortopedia e Traumatologia e della Reumatologia del P.O. G. Pini;

- con deliberazione n. 49 del 25.01.2018 *"Proposta di modifica del Piano di Organizzazione Aziendale Strategico (POAS) 2016-2018"* l'Azienda adottava le modifiche al predetto documento programmatico, approvate da Regione Lombardia giusta DGR n. X/7850 del 12.02.2018, nella parte in cui è stata prevista, da un lato, l'istituzione nell'ambito del Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, della nuova Struttura Complessa denominata *Reumatologia Clinica Pediatrica,* dall'altro, il mantenimento delle precedenti Strutture Sanitarie Complesse a direzione universitaria, convenzionate con UNIMI, nelle discipline sia dell'Ortopedia e Traumatologia che della Reumatologia del P.O. G. Pini;

atteso che l'incarico di Direttore della UOC di Reumatologia dell'ASST G. Pini-CTO è stato affidato al prof. Pier Luigi MERONI sino al 01.11.2017, data di collocamento a riposo per limiti di età;

viste le note UNIMI prot. 48467 del 16.05.2019 e prot. 48843 del 17.05.2019, depositate in atti, con cui il Consiglio di Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità ed il Comitato di Direzione della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano, con delibere adottate rispettivamente nelle sedute del 08.04.2019 e del 06.05.2019, hanno autorizzato la chiamata del prof. Roberto Felice CAPORALI nel ruolo di docente ordinario per il SSD MED/16 – Reumatologia;

vista la nota protocollo G1.2019.0018645 del 28/05/2019, acquisita al protocollo aziendale in data 29.05.2019 al n. 5682, con cui Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare, in riscontro

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 329 del 28 MAG. 2019

all'istanza dell'ASST protocollo n. 5642 del 27.05.2019, ha autorizzato la copertura del predetto posto in organico;

visto l'art. 31 del D.P.R. n. 761/79 che prevede che al personale universitario prestante servizio presso unità sanitarie locali, è corrisposta un'indennità nella misura occorrente per equiparare il relativo trattamento economico complessivo a quello del personale delle unità sanitarie locali di pari funzioni;

ritenuto opportuno, a seguito della designazione di UNIMI, di attribuire con decorrenza 1° giugno 2019 le funzioni assistenziali ed apicali al prof. Roberto Felice CAPORALI, quale Direttore della Unità Operativa Complessa di Reumatologia – Clinica afferente al Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche dell'ASST G. Pini-CTO, con incarico di responsabilità di durata quinquennale, rinnovabile, con rapporto di lavoro esclusivo e con riconoscimento dell'integrazione economica di cui all'art. 31 del predetto D.P.R. n. 761/79;

preso atto che l'art. 1 della vigente convenzione attuativa con UNIMI recita "*Le strutture proprie dell'Università ed il personale universitario che concorrono alla realizzazione degli obiettivi della programmazione sanitaria nazionale e regionale, sono quelli specificamente e nominativamente predisposti dall'Università ed indicati nell'allegato B della presente convenzione.*
L'allegato B è suscettibile di automatico aggiornamento in corso di convenzione ai sensi del 2° comma dell'art. 12 del protocollo d'intesa Regione – Università stipulato in data 4 maggio 1987 nonché ai sensi del 3° comma dello stesso art. 12.
. . . omissis . . . ";

ritenuto di procedere altresì all'aggiornamento dell'allegato B della predetta convenzione, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, relativamente alla sostituzione del prof. Roberto Felice CAPORALI in luogo del prof. Pier Luigi MERONI, nell'ambito del personale medico universitario attualmente convenzionato con la scrivente ASST Pini-CTO e le relative Strutture di appartenenza suddivise per disciplina;

visti i pareri del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Sociosanitario, resi per quanto di competenza, ai sensi dell'art. 3 del D. Lgs. n. 502/1992 e s.m.i;

D E L I B E R A

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti:

1) di dare atto che, a mezzo note prot. 48467 del 16.05.2019 e prot. 48843 del 17.05.2019, il Consiglio di Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità ed il Comitato di Direzione della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano, con delibere adottate rispettivamente nelle sedute del 08.04.2019 e del 06.05.2019, hanno autorizzato la chiamata del prof. Roberto Felice CAPORALI, nel ruolo di docente ordinario per il SSD MED/16 – Reumatologia;

2) di attribuire, con decorrenza 1° giugno 2019, al prof. Roberto Felice CAPORALI, docente ordinario del SSD MED/16 – Reumatologia dell'Università degli Studi di Milano, le funzioni assistenziali e apicali di Direttore della Struttura Complessa di Reumatologia – Clinica afferente al Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche dell'ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, con incarico di responsabilità di durata quinquennale,

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 329 del 28 MAG. 2019

rinnovabile, con rapporto di lavoro esclusivo e con riconoscimento dell'integrazione economica di cui all'art. 31 del predetto D.P.R. n. 761/79;

3) di procedere, conseguentemente, all'aggiornamento dell'allegato B alla vigente convenzione attuativa con UNIMI (approvata con deliberazione n. 65/1996), parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, che annulla e sostituisce il precedente allegato B alla deliberazione n. 552/2016, nella parte in cui si provvede alla sostituzione del prof. Roberto Felice CAPORALI in luogo del prof. Pier Luigi MERONI, nell'ambito del personale medico universitario convenzionato con la scrivente ASST Pini-CTO e le relative Strutture di appartenenza suddivise per disciplina;

4) di corrispondere al prof. Roberto Felice CAPORALI con pari data di decorrenza dalla immissione nelle funzioni assistenziali sopra indicate, l'indennità di cui all'art. 31 del DPR 761/1979, secondo lo schema di trattamento, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, che costituisce la base iniziale del trattamento economico, fatto salvo eventuali adeguamenti previsti per l'area della dirigenza medica e veterinaria dai Contratti collettivi nazionali vigenti nel tempo;

5) di precisare che la copertura del citato posto di Struttura Complessa, rientra nell'ambito del PGRU 2019, autorizzato dalla Direzione Generale Welfare con nota prot. G1.2019.0018645 del 28/05/2019, acquisita al protocollo aziendale in data 29.05.2019 al n. 5682;

6) di imputare la spesa annua complessiva derivante dal presente provvedimento pari ad € 40.075,58 (compresi oneri sociali ed IRAP), a far data dal 01.06.2019, inerente la differenza stipendiale "*De Maria*", di cui all'art.31 del DPR 761/79, da imputarsi nel conto economico ai conti n. 510.001.00001 "*integrazione stipendiale universitari*" e n. 510.001.00010 *"oneri sociali per universitari"* e n. 555.001.00022 *"IRAP personale universitario"*;

7) di dare atto che il presente provvedimento è immediatamente esecutivo ai sensi dell'art. 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n. 23/2015;

8) di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio on line aziendale, ai sensi dell'articolo 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n. 23/2015.

DIRETTORE GENERALE
(Dott. Francesco Laurelli)

DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Valentino Colao)

DIRETTORE SANITARIO
(Dott. Valentino Lembo)

DIRETTORE SOCIO SANITARIO
(Dott.ssa Paola M.G. Pirola)

UOC Affari Generali, Istituzionali e Legali
Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento
Responsabile del Procedimento ai sensi della L. 241/90: Dott.ssa Marilena Moretti
(Atti n. 2019 - 1.4.15/8)

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 329 del 28 MAG. 2019

RELATA DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è pubblicata all'albo pretorio informatico di quest'Azienda sul sito internet istituzionale, così come previsto dall'art. 32, comma 1, L. 69/2009,e dall'art. 8 del D. Lgs. n. 33/2013, dal - 4 GIU. 2019 e vi rimarrà per quindici giorni consecutivi.

La deliberazione si compone di n. 5 pagine e n. 2 allegati.

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto
Maria Ciarchella

Per copia conforme all'originale per uso amministrativo
Milano, lì _____

UOC Affari Generali e Legali
il Funzionario addetto

Allegato B (aggiornato al 01.06.2019) alla Convenzione attuativa tra l'Università degli Studi di Milano e l'ex A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini sottoscritta il 07.02.1996, oggi ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO.

ELENCO NOMINATIVO DEL PERSONALE UNIVERSITARIO CHE PRESTA SERVIZIO NELLE STRUTTURE DELL'AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE CENTRO SPECIALISTICO ORTOPEDICO TRAUMATOLOGICO GAETANO PINI-CTO.

a) Professori ordinari, straordinari ed associati in regime di convenzione

Cognome e Nome	Qualifica e Settore di appartenenza	Equiparazione ruolo regionale
PROF. ROBERTO FELICE CAPORALI	Professore Ordinario del Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità del SSD MED/16 - Settore Reumatologia-	Direttore della UOC di Reumatologia – Clinica afferente al Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche - Medico in intramoenia -
PROF. ROLANDO CIMAZ	Professore Ordinario del Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità del SSD MED/16 - Settore Reumatologia -	Direttore della UOC di Reumatologia - Clinica Pediatrica afferente al Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche - Medico in intramoenia -
PROF. PIETRO S. RANDELLI	Professore Ordinario del Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute del SSD MED/33 -Settore Malattie dell'Apparato Locomotore -	Direttore della UOC Ortopedia Traumatologia I^ Clinica Ortopedica (ex I^ Divisione) afferente al Dipartimento di Ortotraumatologia Generale e Chirurgie Ortopediche Specialistiche - Medico in intramoenia -
PROF. GIUSEPPE V. MINEO	Professore Associato del Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche del SSD MED/33 - Settore Malattie Apparato Locomotore -	Direttore della UOC Ortopedia Traumatologia II^ Clinica Ortopedica (ex IV^ Divisione) afferente al Dipartimento di Ortotraumatologia Generale e Chirurgie Ortopediche Specialistiche - Medico in extramoenia -
PROF. MATTEO M. PARRINI	Professore Associato del Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche del SSD MED/33 - Settore Malattie Apparato Locomotore -	Dirigente Medico della UOC. Ortopedia Traumatologia II^ Clinica Ortopedica (ex IV^ Divisione) afferente al Dipartimento di Ortotraumatologia Generale e

		Chirurgie Ortopediche Specialistiche - Medico in extramoenia -
PROF. COSTANTINO CORRADINI	Professore Associato del Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche del SSD MED/33 - Settore Malattie Apparato Locomotore -	Dirigente Medico della UOC Ortopedia e Traumatologia I^ Clinica Ortopedica (ex I^ Divisione) afferente al Dipartimento di Ortotraumatologia Generale e Chirurgie Ortopediche Specialistiche - Medico in intramoenia -
DOTT.SSA MARIA GEROSA	Ricercatore confermato del Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità del SSD MED/16 - Settore Reumatologia -	Dirigente Medico della UOC Reumatologia - Clinica afferente al Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche - Medico in intramoenia -
DOTT.SSA FRANCESCA A. INGEGNOLI	Ricercatore confermato del Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità del SSD MED/16 - Settore Reumatologia -	Dirigente Medico della UOC Reumatologia – Clinica afferente al Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche - Medico in intramoenia -

b) Personale tecnico-amministrativo non convenzionato

Cognome e Nome	**Settore di appartenenza**	**Qualifica**
RAFFAELE COLUCCIA	Area Amministrativa - Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche.	Profilo C2
MARINELLA MORANDI	Area Amministrativa - Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche.	Profilo C4

DIREZIONE STRUTTURA COMPLESSA REUMATOLOGIA - CLINICA

INTRAMOENIA

Prof. Roberto Felice Caporali

COSTO A CARICO DELL'ENTE	MENSILE	ANNUALE (per 13 mesi)
STIPENDIO TABELLARE	€ 3.331,61	€ 43.310,93
INDENNITA' DI SPEC. MEDICA	€ 645,57	€ 8.392,41
POSIZIONE MINIMA UNIFICATA	€ 1.071,35	€ 13.927,55
VARIABILE AZIENDALE	€ 505,57	€ 6.572,41
DIREZIONE DI STRUTTURA COMPLESSA	€ 786,00	€ 10.218,00
ESCLUSIVITA' STRUTTURA COMPL.	€ 1.421,02	€ 18.473,26
I.V.C. 2010	€ 24,21	€ 314,73
I.V.C. 2019 - 2021	€ 13,99	€ 181,87
TOTALE	**€ 7.799,32**	**€ 101.391,16**

PROFESSORE ORDINARIO REUMATOLOGIA - CLINICA

Prof. Roberto Felice Caporali

STIPENDIO UNIVERSITARIO	MENSILE	ANNUALE
STIPENDIO BASE	€ 3.831,44	€ 49.808,72
INDENNITA' INTEGRATIVA SPECIALE	€ 930,47	€ 12.096,11
INDENNITA' DI TEMPO PIENO	€ 877,15	€ 10.525,80
COSTO TOTALE	**5.639,06**	**€ 72.430,63**

DIFFERENZA STIPENDIALE "DE MARIA"	MENSILE	ANNUALE
OPERA PREVID. 7,10% sull'80%	**€ 2.160,26**	**€ 28.960,53**
INPDAP 24,20" sul 100%	€ 122,70	€ 1.644,96
IRAP 8,5% sul 100%	€ 522,78	€ 7.008,45
TOTALE "DE MARIA" inclusi oneri	€ 183,62	€ 2.461,65
	€ 2.989,37	**€ 40.075,58**

MILANO, 08 OTTOBRE 2019

Egregio Dr.
EZIO BELLERI
DIRETTORE GENERALE
SEDE

Ill.ma Dott.ssa
FEDERICA MASSACESI
Responsabile Segreteria Tecnico-Scientifica
e Amministrativa del Comitato Etico
S E D E

Gent.ma Dr.ssa
FRANCESCA ANNA INGEGNOLI
U.O.C. Reumatologia Clinica
Asst Gaetano Pini-CTO
Piazza Cardinal Ferrari, 1
20122 MILANO

OGGETTO: "Investigation of tyrosine phosphatases in synovial tissue in patients with inflammatory and degenerative arthropathies" [Studio sul ruolo delle tirosin fosfatasi nella membrana sinoviale di pazienti con artropatie infiammatorie e degenerative] / UCSD Human Research Protections Program - New Biomedical Application - RESEARCH PLAN / Facilities: UCSD, Altman Clinical and Translational Research Institute (ACTRI) / Codice Protocollo: REU_03 / Studio multicentrico internazionale, non farmacologico, biologico, no-profit, presentato dalla Dr.ssa Francesca Ingegnoli, U.O.C. Reumatologia dell'Asst Gaetano Pini-CTO di Milano (Direttore Prof. Pier Luigi Meroni), durante la seduta del Comitato Etico Milano Area 2 del 18.07.2017 / Parere favorevole subordinato datato 20.07.2017 / Parere favorevole definitivo datato 29.08.2017 / **Emendamento Sostanziale per inserimento di sottostudio** / Grant del Ministero della Salute (RF-2018-12365439 / parere 963_2019

In merito all'oggetto, il Comitato Etico Milano Area 2 nella seduta del 08.10.2019 ha espresso all'unanimità parere favorevole per i seguenti documenti (inseriti nel sito Pratiche WEB della Fondazione all'ID Sperimentazione 193, Studio Numero 3755):

- Lettera di richiesta emendamento sostanziale alla versione 1.0 del 29.08.2017 dello studio REU_03 per inserimento sottostudio "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option" [La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa] / Dr.ssa Francesca Ingegnoli [Emendamento1 REU_03 – Versione 2.0, 24 settembre 2019]
- Substudy "Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option" [La fosfatasi SHP-2 come bersaglio nei

sinoviociti simil-fibroblasti umani di artrite reumatoide: un'opzione terapeutica innovativa] / PI: Dott.ssa Francesca Ingegnoli, UOC Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano / Codice Protocollo: REU_03 / Promotore: Dr Nunzio Bottini, UCSD, Altman Clinical and Translational Research Institute (ACTRI) / Research collaborators: Prof Pietro Simone Randelli, Dr Riccardo Compagnoni, I Divisione, ASST Pini-CTO presidio Pini, Milano [Sottostudio–REU_03–Versione 1.0, 24 settembre 2019]

- Sinossi in italiano [Sinossi studio e sottostudio– REU_03 – Versione 2.0, 24 settembre 2019]
- Scheda Raccolta Dati [Scheda raccolta dati – REU_03 – Versione 2.0, 24 settembre 2019]
- Lettera Informativa per il Medico Curante [Informativa medico curante – REU_03 – Versione 2.0, 24 settembre 2019]
- Prospetto costi per sperimentazione clinica no-profit/spontanea [Form costi-REU_03 – Versione 2.0, 24 settembre 2019]: è stato allegato il budget del progetto finanziato per il sottostudio (Bando RF-2018-12365439) firmato il 24.09.2019 dal Prof. Roberto Caporali, Direttore U.O.C. Reumatologia Clinica dell'ASST Gaetano Pini-CTO
- Modulo Informativo per il paziente e Modulo di Consenso Informato [Consenso informato – REU_03 – Versione 2.0, 24 settembre 2019]

Il Prof. Pietro Randelli, Componente obbligatorio del Comitato Etico Milano Area 2 e Collaboratore del progetto, è uscito dall'aula durante la valutazione dell'emendamento ed il rilascio del parere.

SI TRASMETTE LA PRESENTE PER GLI ADEMPIMENTI DEL CASO, SECONDO LE RISPETTIVE COMPETENZE.

Mi è nel frattempo gradita l'occasione per porgere cordiali saluti.

Dr. Isabella Damilano
(Segreteria Comitato Etico)

Isabella Damilano

COMITATO ETICO MILANO AREA 2

Struttura Referente: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Strutture Afferenti: ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO; ATS della Città Metropolitana di Milano; AREU

(Determinazione n. 452 del 14 Marzo 2017, Determinazione n. 556 del 30 Marzo 2017, Determinazione n. 777 del 24 Maggio 2017, Determinazione n. 162 del 31 Gennaio 2019, Determinazione n. 640 del 01.04.2019)

I sottoelencati componenti del Comitato dichiarano di astenersi dal pronunciarsi in merito a quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto

PRESENZE SEDUTA DEL 08.10.2019

Componenti Obbligatori

Dr.ssa Gaetana Muserra -Presidente- Farmacista	**(P)**
Prof. Sergio Abrignani Esperto di Genetica – Istituto Nazionale Genetica Molecolare	**(A)**
Prof. Emilio Berti – Clinico Fondazione	**(P)**
Dr. Ghil Busnach – Clinico	**(P)**
Dr. Andrea Buzzi – Rappresentante del Volontariato o dell'Associazionismo di Tutela dei Pazienti Fondazione Paracelso Onlus	**(P)**
Ing. Paolo Cassoli Esperto in Dispositivi Medici Fondazione	**(P)**
Prof. Emilio Clementi Farmacologo – Università degli Studi di Milano	**(P)**
Prof. Paolo Fontana – Dottore in Biologia, Licenza in Teologia Morale –Esperto di Bioetica	**(P)**
Dr. Dario Laquintana – Rappresentante dell'Area delle Professioni Sanitarie – Fondazione	**(P)**
Dr.ssa Maria Carla Lodi - Farmacista del SSR – Fondazione	**(P)**
Prof. Giovanni Montini Pediatra – Fondazione	**(P)**
Dr. Ivan Moschetti – Medico di Medicina Generale Territoriale	**(P)**
Dr. Alessandro Nobili Vice Presidente - Farmacologo Ist. di Ricerche Farmacologiche Mario Negri – Milano	**(P)**
Prof. Francesco Onida Clinico – Fondazione	**(A)**
Prof. Antonio Pesenti Clinico – Fondazione	**(P)**
Prof. Pietro Randelli Clinico – ASST Gaetano Pini-CTO	**(P)**
Dr. Giuseppe Maria Sechi – Clinico - Azienda Regionale Emergenza Urgenza Regione Lombardia	**(P)**
Prof. Luigi Sinigaglia Clinico – Asst Gaetano Pini-CTO	**(P)**
Prof. Carmine Tinelli Biostatistico – IRCCS San Matteo di Pavia	**(A)**
Avv. Giuseppina Verga Esperta in materia giuridica e assicurativa – Fondazione	**(P)**

COMITATO ETICO MILANO AREA 2

Struttura Referente: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Strutture Afferenti: ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO; ATS della Città Metropolitana di Milano; AREU

(Determinazione n. 452 del 14 Marzo 2017, Determinazione n. 556 del 30 Marzo 2017, Determinazione n. 777 del 24 Maggio 2017, Determinazione n. 162 del 31 Gennaio 2019, Determinazione n. 640 del 01.04.2019)

I sottoelencati componenti del Comitato dichiarano di astenersi dal pronunciarsi in merito a quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto

PRESENZE SEDUTA DEL 08.10.2019

Componenti in relazione alla Qualifica

Prof. Carlo Agostoni Nutrizionista – Fondazione	**(A)**
Ing. Paolo Cassoli Ingegnere Clinico – Fondazione	**(P)**
Dr. Stefano Gatti – Esperto Clinico del settore in relazione allo studio di nuove procedure tecniche- diagnostiche terapeutiche – Fondazione	**(A)**

Componenti in relazione alla Struttura

Dr. Davide Berra Farmacista ASST Gaetano Pini-CTO	**(A)**
Prof. Silvano Bosari Direttore Scientifico Fondazione	**(P)**
Dr.ssa Sarah Cattaneo Farmacista ATS Città Metr. di Milano	**(P)**
Dr.ssa Laura Chiappa Direttore Sanitario Fondazione	**(P)**
Dr. Vittorio Demicheli Direttore Sanitario ATS Città Metropolitana di Milano	**(A)**
Dr. Valentino Lembo Direttore Sanitario ASST Gaetano Pini-CTO	**(A)**
Dr.ssa Maria Carla Lodi Farmacista Fondazione	**(P)**
Dr.ssa Maria Rita Magrì Sostituto Farmacista Fondazione	**(A)**
Prof. Piergiorgio Messa Sostituto Direttore Scientifico Fondazione	**(A)**
Dr.ssa Laura Migliavada Sostituto Farmacista – ATS Città Metropolitana di Milano	**(A)**
Dr. Luca Massimo Pierannunzii Sostituto Direttore Sanitario ASST Gaetano Pini-CTO	**(P)**
Dr. Giuseppe Maria Sechi – Direttore Sanitario AREU Regione Lombardia Non vi sono studi AREU richiedenti la presenza in qualità di Componente in relazione alla struttura	**(A)**
Dr.ssa Donatella Sghedoni Sostituto Direttore Sanitario ATS Città Metropolitana di Milano	**(A)**
Dr. Basilio Tiso Sostituto Direttore Sanitario Fondazione	**(A)**
Dr. Guido Francesco Villa Sostituto Direttore Sanitario AREU Regione Lombardia	**(A)**

Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti **BANDO RICERCA FINALIZZATA 2016** **esercizio finanziario anni 2016-2017**	**Project Title:** Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option.
Project Code: RF-2018-12365439	**Principal Investigator:** Ingegnoli Francesca Anna
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
Project Type: Ordinary/Progetti ordinari di Ricerca Finalizzata	

DECLARATION ABROAD RESEARCHER

AIRE registration number	**E2003-001831**
Host Institution	University of California San Diego Department of Medicine, MC 0656 La Jolla, CA 92093
Position within the host Institution	Professor of Medicine
Duration of permanence abroad in years	19

DECLARATION COMMITMENT OF ABROAD RESERCHER

Hereby, the undersigned **Nunzio Bottini, MD, PhD** declares his/her to commitment to the conduct of the research project specified above, within the Institution reported below and to use Institutional found for covering specific tasks as specified allocated according to the research protocol in this Institution.

University of California San Diego, Department of Medicine

Abroad researcher
(Signature)

_

Department Chair
(Signature)

W. Dillmann

_

ALLEGATO 2 alla convenzione

ATTO DI NOMINA A RESPONSABILE DEL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

(AI SENSI DELL'ART. 28 DEL REGOLAMENTO UE 2016/679 del 27 aprile 2016 E DELL'ART. 2 –QUATERDECIES DEL DLGS 30 GIUGNO 2003, N. 196 COME MODIFICATO DAL DLGS 10 AGOSTO 2018, N. 101)

Tra

- la **Giunta regionale della Lombardia**, codice fiscale n. 80050050154, nella persona del Direttore Generale Welfare, dott. Luigi Cajazzo, nato il 29.08.1968 a Mazara del Vallo (TP), domiciliato per la carica presso la sede di Regione Lombardia, posta in Milano, Piazza Città di Lombardia, n. 1, autorizzato ad intervenire nel presente atto in virtù del Provvedimento organizzativo 2018 approvato con DGR XI/126 del 17/5/2018

E

- **L'Azienda Socio Sanitaria Territoriale Pini-CTO** - Codice Fiscale 80064670153 rappresentata dal Direttore Generale pro-tempore Dott. Francesco Laurelli, domiciliato, ai fini della presente convenzione, presso la sede dell'Azienda stessa in P.za A. Ferrari 1-20122 Milano, di seguito ciascuna indicate, individualmente "la Parte" e collettivamente "le Parti".

Premesso che

a) il presente atto di nomina ("Atto") è allegato alla Convenzione tra la REGIONE LOMBARDIA – Direzione Generale Welfare e l'ASST Pini-CTO, di seguito ASST, e ne costituisce parte integrante;
b) REGIONE LOMBARDIA è Titolare del trattamento dei dati personali per finalità istituzionali ai sensi degli artt. 4 e 28 del Regolamento UE 2016/679;
c) REGIONE LOMBARDIA in qualità di Titolare del trattamento ha individuato l'ASST come Responsabile del Trattamento, in quanto la stessa presenta le garanzie sufficienti per mettere in atto le misure tecniche ed organizzative adeguate in modo che il trattamento rispetti i requisiti della normativa e la tutela degli interessati;
d) per l'esecuzione della Convenzione con Regione Lombardia, l'ASST tratterà i dati per cui Regione Lombardia è titolare;
e) ai fini del presente atto di nomina ("Atto") valgono le definizioni della Convenzione summenzionata e quelle inserite nel presente Atto che ne costituisce parte integrante;

Tutto ciò premesso, le Parti **concordano** e **stipulano** quanto segue:

Definizioni

Ai fini del presente Atto di nomina valgono le seguenti definizioni:

- **Per "Legge Applicabile" o "Normativa privacy":** Si intende il 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 (di seguito per brevità "GDPR"), il D. Lgs. N. 196/2003 modificato dal D.Lgs. N° 101 del 10 agosto 2018, nonché qualsiasi altra normativa sulla protezione dei dati personali applicabile all'interno del territorio nazionale, ivi compresi i provvedimenti dell'Autorità Garante per la Protezione dei dati personali.
- **Per Trattamento:** si intende qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insieme di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione, la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione,
- **Per "Dati Personali":** si intendono tutte le informazioni così come definite ai sensi dell'art. 4 par. 1 del GDPR, che il Responsabile del trattamento tratta per conto del Titolare allo scopo di fornire i Servizi di cui alla Convenzione.
- **Per "Servizi":** si intendono i Servizi oggetto della Convenzione nonché il relativo trattamento dei dati personali, così come meglio descritto nel presente Atto di nomina e nei suoi allegati
- **Per "Responsabile del Trattamento":** si intende, ai sensi dell'art. 4, par. 8 del GDPR, la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo che tratta dati personali per conto del Titolare del trattamento.
- **Per "Sub-Responsabile":** si intende la persona fisica o giuridica, l'autorità pubblica, il servizio o altro organismo, soggetto terzo (fornitore) rispetto alle Parti, a cui il Responsabile del trattamento abbia eventualmente affidato parte della prestazione oggetto della Convenzione, e che quindi tratta dati personali, previa autorizzazione del Titolare secondo le modalità di cui all'art. 28 del GDPR e con separato Atto di Nomina da parte del Responsabile del Trattamento.
- **Per "Misure di Sicurezza":** si intendono le misure di sicurezza di cui alla normativa in materia di protezione dei dati personali.

1. NOMINA

L'ASST nella persona del Direttore Generale, è nominata da REGIONE LOMBARDIA quale Responsabile del Trattamento per i trattamenti di dati personali di cui all'Allegato 2.1 del presente atto, ai sensi dell'art. 28 del GDPR.

L'ASST tratterà i dati personali di REGIONE LOMBARDIA di cui alla Convenzione tra la REGIONE LOMBARDIA – Direzione Generale Welfare e l'ASST secondo quanto stabilito dalla stessa.

2. DURATA

Il presente atto produce i suoi effetti dalla data di sottoscrizione delle parti e rimarrà in vigore fino alla scadenza della Convenzione.

3. MODALITA' E ISTRUZIONI

Le modalità e le istruzioni per il trattamento dei dati personali impartite da REGIONE LOMBARDIA all'ASST sono specificatamente indicate e declinate nell'Allegato 2.2 del presente atto parte integrante e sostanziale del presente Atto di nomina.

4. OBBLIGHI E DOVERI DEL RESPONSABILE DEL TRATTAMENTO

Il Responsabile del trattamento dichiara di avere una struttura ed una organizzazione adeguata per l'esecuzione dell'incarico di trattamento dei dati personali di REGIONE LOMBARDIA e si impegna ad adeguarla ovvero a mantenerla adeguata alla rilevanza dell'incarico stesso, garantendo il pieno rispetto (per sé e per i propri dipendenti e collaboratori) delle istruzioni sul trattamento dei dati personali di cui al contenuto dell'Allegato alla presente nomina, oltre che di tutte le norme di legge in materia applicabili.

Il Responsabile del trattamento garantisce che gli operatori assegnati al trattamento siano sempre formati e impegnati alla riservatezza e abbiano un adeguato obbligo legale di riservatezza.

Il Responsabile del trattamento tenendo conto della natura dei trattamenti affidati, per quanto di competenza, si obbliga ad assistere il Titolare del trattamento con misure tecniche e organizzative adeguate, garantendo in accordo con il Titolare stesso il rispetto degli obblighi di cui agli art. 32-36 del Regolamento (UE) 2016/679.

Le modifiche inerenti la sicurezza dei servizi telematici che non investono la fruizione del servizio, come interventi: sul codice, sulla gestione tecnica della infrastruttura, sulla sicurezza dei dati e gli interventi con carattere di urgenza sempre nell'ottica di garantire la continuità del servizio, non sono soggetti a preventiva validazione/autorizzazione da parte del Titolare del trattamento.

5. NOMINA DI SUB-RESPONSABILI

1) L'ASST in qualità di Responsabile del Trattamento, ai sensi della Convenzione tra la REGIONE LOMBARDIA – Direzione Generale Welfare e l'ASST stessa, ha la facoltà di ricorrere alla nomina, secondo le modalità specificate nello stesso, di ulteriori

Responsabili del trattamento di dati personali ad essa subordinati (cd. "Sub-Responsabili del Trattamento") nell'ambito delle attività di trattamento di dati personali per conto di REGIONE LOMBARDIA, in esecuzione della Convenzione. Ai sensi dell'art. 28 c.2 del Regolamento UE 2016/679, tale facoltà è da intendersi quale autorizzazione scritta generale da parte di REGIONE LOMBARDIA, Titolare del trattamento, nei confronti dell'ASST, Responsabile del trattamento per le attività summenzionate.

L'ASST, in sede di individuazione di ulteriori Sub-Responsabili, è tenuto ad informare preventivamente REGIONE LOMBARDIA, al fine di consentire alla stessa REGIONE LOMBARDIA, come previsto dall'art. 28 c.2 summenzionato, di poter manifestare eventuale formale opposizione alla nomina entro e non oltre il congruo termine di quindici giorni dalla ricezione della comunicazione da parte dell'ASST, decorso il termine quest'ultima potrà procedere all'effettuazione delle designazioni nei confronti dei Sub-Responsabili del Trattamento individuati.

Tale nomina di un Sub-Responsabile del trattamento da parte dell'ASST è possibile a condizione che, ai sensi della Convenzione, su tale soggetto siano imposti gli stessi obblighi in materia di protezione dei dati contenuti nel presente Atto, incluse garanzie sufficienti per mettere in atto misure tecniche e organizzative adeguate in modo tale che il trattamento soddisfi i requisiti richiesti dalle leggi applicabili.

L'ASST rimane comunque responsabile nei confronti di REGIONE LOMBARDIA con riguardo all'adempimento degli obblighi in materia di protezione dei dati da parte del Sub-Responsabile del trattamento.

L'ASST si impegna a comunicare, con cadenza annuale, eventuali modifiche ed aggiornamenti dei trattamenti di competenza dei propri Sub-Responsabili.

6. VIGILANZA

Come previsto dall'art. 28, par. 3 del GDPR, al fine di vigilare sulla puntale osservanza delle istruzioni impartite al Responsabile, REGIONE LOMBARDIA, nella sua qualità di Titolare del trattamento, potrà effettuare periodiche azioni di verifica. Tali verifiche, potranno anche comportare l'accesso a locali o macchine e programmi del Responsabile, potranno aver luogo in seguito a comunicazione da parte di REGIONE LOMBARDIA che sarà inviata con 15 giorni lavorativi di preavviso. Nell'ambito di tali verifiche il Responsabile fornirà l'assistenza ed il supporto necessario, rispondendo alle richieste di REGIONE LOMBARDIA in relazione ai dati ed ai trattamenti rispetto ai quali ha valore il presente atto di nomina.

Per Regione Lombardia-DG Welfare
IL Direttore Generale
Dott. Luigi Cajazzo

Per l'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Pini-CTO
Il Direttore Generale
Dott. Francesco Laurelli

Autorizzazione generale alla nomina di Sub Responsabili

Secondo quanto previsto e definito al punto 5 del presente atto di nomina, REGIONE LOMBARDIA delega e conferisce generale autorizzazione all'ASST in ordine alla nomina di eventuali Sub-Responsabili intervenienti nel trattamento dei dati.

Per Regione Lombardia-DG Welfare

IL Direttore Generale

Dott. Luigi Cajazzo

Per l'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Pini-CTO

Il Direttore Generale

Dott. Francesco Laurelli

ALLEGATO 2.1

ELENCO DEI TRATTAMENTI DI DATI PERSONALI DI TITOLARITÀ DI **REGIONE LOMBARDIA** IN CARICO ALL'ASST PINI-CTO IN QUALITA' DI *RESPONSABILE* DEL TRATTAMENTO DATI

Trattamento	Finalità del trattamento	Tipo di dati trattati	Modalità di trattamento	Categorie di interessati	Durata incarico
realizzazione di progetti di ricerca finalizzata ministeriale ex art. 12 D.lgs 502/1992	Esecuzione della convenzione	Dati personali	Cartaceo/informatico	Collaboratori delle parti contraenti Istituzioni contraenti	Fino alla scadenza della Convenzione

La tabella riporta integralmente i trattamenti di dati personali legati alle attività oggetto della presente nomina.

Ulteriori ed eventuali trattamenti di dati personali sottoposti al medesimo Responsabile del trattamento, nominato mediante il presente atto, saranno oggetto di comunicazione da parte del Titolare del trattamento, e/o

opportunamente richiamati nei contenuti specifici degli accordi contrattuali successivi intervenuti tra il Titolare ed il Responsabile nominato.

ALLEGATO 2.2

ISTRUZIONI SUL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI DI REGIONE LOMBARDIA

IMPARTITE DA **REGIONE LOMBARDIA** ALL'ASST IN QUALITA' DI RESPONSABILE PER I TRATTAMENTI INDICATI NELL'ALLEGATO 2.1

***

Il Responsabile dei trattamenti individuati è tenuto ad effettuare i trattamenti dei dati nel rispetto di quanto disposto dalla Normativa Privacy e di ulteriori ed eventuali contenuti specifici dell'atto sottoscritto dalle Parti, richiamato nell'Allegato 2.1 della presente, secondo modalità volte a prevenire violazioni dei diritti, delle libertà fondamentali e della dignità degli Interessati, con particolare riferimento alla riservatezza, all'identità personale e al diritto alla protezione dei dati personali.

Il Responsabile è tenuto a trattare i dati personali nel rispetto dei principi di necessità, proporzionalità, pertinenza e non eccedenza, in modo lecito e secondo correttezza, per scopi legittimi e determinati, assicurando l'esattezza e la completezza dei dati.

Il Responsabile è tenuto ad iniziare eventuali nuovi trattamenti solo in seguito a richiesta da parte di Regione Lombardia, Titolare del trattamento. In caso di revoca della designazione a Responsabile dei trattamenti, o, in ogni caso, dopo il completamento di un trattamento per conto del Titolare, il Responsabile deve, sulla base delle istruzioni impartite da quest'ultimo, restituire o cancellare i dati personali, salvo che il diritto dell'Unione o degli Stati membri, cui è soggetto il Responsabile, prescriva la conservazione dei dati personali. In particolare, deve assicurare in ogni momento che la sicurezza fisica e logica dei dati oggetto di trattamento sia conforme alle norme vigenti, ai documenti contrattuali ed alle specifiche dei Servizi definiti dal Titolare. Le misure di sicurezza adottate dovranno, in ogni situazione, uniformarsi allo "standard" di maggiore sicurezza fra le disposizioni di legge e gli elementi contrattuali e/o progettuali.

Il Responsabile, in ogni caso, venuto a conoscenza di una specifica violazione dei dati personali, sarà tenuto a comunicare al Titolare, ai sensi dell'art. 33, par. 2 Reg. UE 2016/679, senza ingiustificato ritardo, tali violazioni, eventualmente intervenute durante la vigenza della presente nomina, secondo le modalità e procedure che verranno opportunamente definite con apposito atto. In ipotesi di intervenute violazioni dei dati personali, il Responsabile del trattamento collaborerà attivamente con il Titolare del trattamento per la corretta gestione della comunicazione delle violazioni summenzionate.

Il Responsabile è tenuto, in relazione ai soggetti incaricati al trattamento che agiscono sotto la sua autorità, ad istruire quest'ultimi al rispetto delle seguenti misure:

1) individuare per iscritto i soggetti incaricati al trattamento dei dati personali (persone fisiche o gruppi omogenei);

2) impartire ai soggetti incaricati autorizzati al trattamento le istruzioni idonee alle attività da svolgere;

3) vigilare sull'operato dei soggetti incaricati autorizzati al trattamento in relazione all'accesso ai dati personali;

4) prevedere un piano di formazione destinato ai soggetti incaricati autorizzati al trattamento;

5) assicurarsi che ad ogni soggetto incaricato autorizzato sia assegnata una credenziale di autenticazione. Le credenziali di autenticazione consistono in un codice per l'identificazione del soggetto autorizzato al trattamento associato a una parola chiave riservata conosciuta solamente dal medesimo oppure in un dispositivo di autenticazione in possesso e uso esclusivo dell'Incaricato, eventualmente associato a un codice identificativo o a una parola chiave;

6) prescrivere necessarie cautele per assicurare la segretezza della componente riservata della credenziale e/o la diligente custodia del dispositivo in possesso ed uso esclusivo del soggetto incaricato autorizzato al trattamento;

7) assicurare che la parola chiave, quando è prevista dal sistema di autenticazione, sia composta da almeno otto caratteri oppure, nel caso in cui lo strumento elettronico non lo permetta, da un numero di caratteri pari al massimo consentito; essa non deve contenere riferimenti agevolmente riconducibili all'Incaricato e deve essere modificata da quest'ultimo al primo utilizzo e, successivamente, almeno ogni tre mesi;

8) assicurare che il codice per l'identificazione, laddove utilizzato, non possa essere assegnato ad altri Incaricati, neppure in tempi diversi;

9) assicurare che sia operata la disattivazione delle credenziali di autenticazione del personale in caso venga a cessare la necessità di accesso da parte del soggetto incaricato autorizzato al trattamento o intervenga un'inattività per più di sei mesi;

10) predisporre le necessarie procedure affinché, in caso di prolungata assenza o impedimento dell'Incaricato che renda indispensabile e indifferibile intervenire per esclusive necessità di operatività e di sicurezza del sistema, si possa comunque assicurare la disponibilità di dati o strumenti elettronici. In tal caso la custodia delle copie delle credenziali deve essere organizzata garantendo la relativa segretezza e individuando preventivamente per iscritto i soggetti deputati alla loro custodia;

11) prevedere, con criteri restrittivi, profili di autorizzazione di accesso per ogni singolo soggetto incaricato autorizzato al trattamento o gruppo omogeneo e configurarli prima dell'inizio dei trattamenti;

12) verificare, ad intervalli almeno annuali, le autorizzazioni in essere;

13) assicurare che nel caso di Operatori telefonici, Incaricati del trattamento, questi nelle comunicazioni vocali scambiate durante lo svolgimento delle proprie attività si conformino alle disposizioni specificatamente emesse dal Responsabile del trattamento per il rispetto dell'Utenza e la riservatezza delle informazioni trattate;

14) redigere e mantenere aggiornato un elenco con gli estremi identificativi delle persone fisiche che rivestono il ruolo di Amministratori di Sistema e, per ciascuno di essi, la descrizione delle funzioni che gli sono state attribuite nell'ambito delle attività svolte per conto del Titolare e implementare le ulteriori misure di sicurezza, come definito nel Provvedimento dell'Autorità Garante per la Protezione dei dati personali del 27/11/2008 "Misure e accorgimenti prescritti ai titolari dei trattamenti effettuati con strumenti elettronici relativamente alle attribuzioni delle funzioni di amministratori di sistema" e s.m.i.;

15) installare sugli elaboratori idonei programmi contro il rischio di intrusione e accesso abusivo in accordo ai requisiti di legge da aggiornare comunque ogni sei mesi ed in occasione di ogni versione disponibile dalla casa costruttrice;

16) provvedere, ogni qualvolta vi sia la segnalazione della presenza di vulnerabilità nei programmi utilizzati e la contemporanea disponibilità delle opportune modifiche, all'aggiornamento, entro un congruo periodo di tempo non superiore a sei mesi, dei programmi utilizzati, o almeno alla valutazione degli impatti sull'aggiornamento;

17) prevedere l'adozione di copie di back-up e il ripristino dei dati in tempi certi e comunque non superiori a sette giorni.

In tema di sicurezza dei dati personali, ai sensi dell'art. 32 del Reg. UE 2016/679, il Responsabile del trattamento è tenuto a mettere in atto misure tecniche ed organizzative adeguate per garantire un livello di sicurezza adeguato al rischio. Nel valutare l'adeguato livello di sicurezza, si tiene conto, in special modo, dei rischi presentati dal trattamento che derivano in particolare dalla distruzione, dalla perdita, dalla modifica, dalla divulgazione non autorizzata o dall'accesso, in modo accidentale o illegale, a dati personali trasmessi, conservati o comunque trattati.

Inoltre, per il trattamento di categorie particolari di dati personali (nel seguito, "dati particolari"), secondo la definizione dell'art. 9, par. 1 del Reg. UE 2016/679, il Responsabile deve:

1) prevedere che il riutilizzo dei supporti di memorizzazione sia possibile solamente nel caso in cui le informazioni precedentemente contenute non siano recuperabili; in caso contrario i supporti dovranno essere distrutti. In questo ambito risulta necessario procedere a:

   a) emanare adeguate istruzioni di comportamento a tutti i soggetti incaricati autorizzati al trattamento;
   b) effettuare una ricognizione completa di tutti i supporti di memoria che possano essere riutilizzabili, sia essi di tipo asportabile che presenti in aree di memoria interne al sistema operativo od in programmi, ove possano trovarsi dati particolari;
   c) esaminare tutti i nuovi supporti, sistema operativo e programmi, che vengono inseriti nel sistema di trattamento dei dati, analizzando i possibili rischi ed impartendo specifiche istruzioni ai soggetti incaricati autorizzati al trattamento .

2) assicurare che la memorizzazione dei dati sensibili su elenchi, registri o banche dati, avvenga in maniera da non permettere la diretta identificazione dell'interessato, ovvero che la memorizzazione dei dati sensibili sia cifrata o in alternativa che vi sia separazione tra i dati particolari e gli altri dati personali che possano permettere l'identificazione dell'interessato;

3) assicurare che il trasferimento dei dati particolari in formato elettronico, avvenga attraverso "canali sicuri" o in maniera cifrata.

Nel caso in cui il Responsabile riceva da parte dell'interessato una istanza per l'esercizio dei suoi diritti ai sensi degli artt. da 15 a 22 del Regolamento UE 2016/679, è tenuto ad **inoltrarla prontamente al Titolare** in quanto individuato quale soggetto tenuto alla evasione della stessa.

In merito al trattamento dei dati personali con strumenti diversi da quelli elettronici, il Responsabile è tenuto a predisporre un archivio per gli atti e i documenti con dati personali individuando per iscritto i soggetti incaricati autorizzati al trattamento con i relativi profili di accesso ai dati ed ai documenti.

Devono essere definite le procedure di deposito, custodia, consegna o restituzione e compartimentazione dei dati stessi (ad esempio, un registro e degli armadi separati e chiusi).

Il trattamento di dati particolari, dovrà infine prevedere l'utilizzo di appositi contenitori con lucchetti o serrature e definire una procedura di gestione delle chiavi.

E' fatto comunque assoluto divieto, al Responsabile designato, della diffusione dei dati, della comunicazione non autorizzata a terzi e più in generale è fatto divieto di effettuare trattamenti non finalizzati all'esecuzione delle attività affidate, salvo a fronte di specifica autorizzazione da parte del Titolare.

Le operazioni di trattamento devono essere gestite dal Responsabile del trattamento in aderenza alle attività svolte nell'ambito dei progetti assegnati e in considerazione di eventuali e successive modifiche alle operazioni e/o modalità di trattamento apportate dal Titolare.

Il Responsabile è chiamato ad assicurare, per conto del Titolare, l'esercizio dei diritti eventualmente applicabili da parte degli Interessati (Capo III del Regolamento UE 2016/679), nel rispetto dei termini di legge, adottando ogni soluzione organizzativa, logistica, tecnica e procedurale idonea ad assicurare l'osservanza delle disposizioni vigenti in materia di trattamento dei dati personali per l'esercizio degli stessi diritti.

Il Responsabile è tenuto a mettere a disposizione del Titolare tutte le informazioni necessarie all'espletamento delle attività di revisione, comprese le ispezioni, richieste dallo stesso Titolare del trattamento o da altro soggetto da esso autorizzato, al fine di rilevare il rispetto degli obblighi previsti dalla Normativa Privacy e dal contenuto specifico della Convenzione, richiamata nel presente atto di nomina, tra le Parti sottoscritta.

Il Responsabile, ai sensi dell'art. 30 del Regolamento UE 2016/679, è tenuto a fornire al Titolare le informazioni necessarie alla compilazione del "Registro dei trattamenti". Qualora il Titolare intenda redigere la Valutazione di impatto prevista dall'art. 35 del Regolamento summenzionato, il Responsabile sarà tenuto a fornire anche le ulteriori informazioni che si rendessero necessarie alla redazione del documento.

Il Responsabile, qualora in ottemperanza all'obbligo di Legge, fosse tenuto ad individuare all'interno della propria organizzazione la figura del "Responsabile per la protezione dei dati personali", quest'ultimo sarà tenuto a svolgere la propria attività in stretta collaborazione con il Titolare.

Il Responsabile collaborerà attivamente con l'Autorità Garante per la Protezione dei dati personali e le Autorità Pubbliche, al fine di consentire a queste ultime l'esercizio delle proprie attività istituzionali, quali richieste di informazioni, attività di controllo mediante accessi ed ispezioni, relativamente ai trattamenti oggetto dell'Atto di nomina.

R: convenzione per il progetto di finalizzata

Mariella De Biase [mariella_de_biase@regione.lombardia.it]

Inviato: lunedì 11 maggio 2020 16.19
A: Marino Paolo
Cc: Ingegnoli Francesca; francesca.ingegnoli@unimi.it
Allegati: convenzione progetto Ingeg~1.pdf (7 MB)

Gent.mo
Forse ho sbagliato a inviare io il file, perché è privo degli allegati parte integrante

Le mando quello corretto chiedendole di firmare questo in sostituzione dell'altro

Grazie

Cordiali saluti

****

Regione Lombardia

Dott.ssa Mariella De Biase
UO Polo Ospedaliero
Piazza Città di Lombardia 1 - 20124 Milano
Nucleo N° 3 - piano N°2 - stanza N° 40
Tel. 0267653095