

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **34** del **23 GEN. 2025**

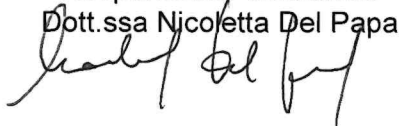
OGGETTO: Recepimento del finanziamento per l'esecuzione del progetto di ricerca dal titolo: "EARLY BIOMARKERS OF ATRIAL MYOPATHY" codice Workflow della Ricerca PNRR-MCNT2-2023-12378342, Finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del bando PNRR - MISSIONE M6 - COMPONENTE 2 - INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN - SECONDO BANDO, Responsabile Scientifico: Prof. Marco Vicenzi – Radiologia Diagnostica e Interventistica – CUP Master D43C24000690006 – Progetto PNRR04 – Contributo per la ASST: € 62.903,23

DELIBERAZIONE ADOTTATA DAL DIRETTORE GENERALE DOTT.SSA PAOLA LATTUADA

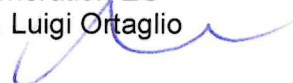
**SU PROPOSTA DEL
DIRETTORE UOC GESTIONE OPERATIVA NEXT GENERATION EU**

Accertata la competenza procedurale, sottopone in data **23 GEN. 2025** l'allegata proposta di deliberazione sull'argomento all'oggetto specificato, i cui oneri rientrano nel budget assegnato.

Responsabile Scientifico
Dott.ssa Nicoletta Del Papa



Responsabile del Procedimento
Direttore UOC Gestione Operativa Next
Generation EU
dott. Luigi Ortaglio



ATTESTAZIONE COPERTURA ECONOMICA

Si attesta la regolarità contabile, la copertura economica e l'imputazione a bilancio degli oneri/introiti derivanti dal presente provvedimento con annotazione:

- per gli introiti al conto del Bilancio d'esercizio 2025 per complessivi € 62.903,23 così suddivisi:
n. R40001000052 "Contributi da ATS/ASST/Fondazioni della Regione – Vincolati" € 62.903,23;
- per gli oneri ai conti dei Bilanci degli esercizi 2025-2026 per complessivi € 62.903,23 così suddivisi:
n. C54503000023 "Borse di studio - Ricerca Biomedica - PNRR-MCNT2-2023-12378342" € 30.000,00;
n. C50003000046 "Beni di consumo - Ricerca Biomedica - PNRR-MCNT2-2023-12378342" € 11.000,00;
n. C51009000004 "Rimborso spese di viaggio - ricerca Biomedica - PNRR-MCNT2-2023-12378342" € 4.500,00;
n. C51009000082 "Spese di pubblicazione - Ricerca Biomedica - PNRR-MCNT2-2023-12378342" € 9.000,00;
n. C51002000034 "Dissemination (convegni, ecc.) - Ricerca Biomedica - PNRR-MCNT2-2023-12378342" € 4.000,00;
n. C51009000064 "Spese generali (OVH) - Ricerca Biomedica - PNRR-MCNT2-2023-12378342" € 4.403,23.

Il Direttore UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità
Dott.ssa Emilia Martignoni



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n.

34 del

23 GEN. 2025

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 XII/2158 del 15/04/2024 di nomina della Dott.ssa Paola Lattuada quale Direttore Generale dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Gaetano Pini-CTO per il periodo 19/04/2024 - 18/04/2027;
- la deliberazione aziendale n. 198 del 18/04/2024 di presa d'atto della predetta DGR XII/2158/2024 e di insediamento dal 19/04/2024 sino al 18/04/2027 della Dott.ssa Paola Lattuada quale Direttore Generale dell'ASST G. Pini-CTO;

Richiamato il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) finanziato dalla Unione Europea con fondi NEXT GENERATION EUROPE, ed in particolare la Missione M6 "Salute" - Componente C2 "Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale" - Investimento 2.1. "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN" - Secondo bando, per il finanziamento di progetti di ricerca nel campo delle malattie rare, dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti;

Visto il 2° Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, pubblicato dal Ministero della Salute in data 24 aprile 2023 nell'ambito della Missione M6 - Componente C2 - Investimento 2.1, sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC); 2. Tumori rari (TR); 3. Malattie Rare (MR); 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCn2T) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 4.1 Fattori di rischio e prevenzione, 4.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia"; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCn1T) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 5.1 Fattori di rischio e prevenzione, 5.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;

Dato atto che il sopracitato Avviso prevedeva la possibilità da parte di ricercatori operanti presso Enti del SSN di presentare proposte tramite le proprie Regioni di appartenenza, dapprima sotto forma di Lettere di Intenti -LOI- soggette ad una fase di preselezione e successivamente sotto forma di progetti completi, nell'ipotesi di superamento della prima fase (approvazione LOI da parte del Ministero della Salute);

Preso atto che il Prof. Marco Vicenzi, Dirigente Medico dell'U.O. Cardiologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, ha partecipato al secondo avviso pubblico, da finanziare nell'ambito del PNRR, pubblicato dal Ministero della Salute in data 24/04/2023, presentando, in qualità di capofila, dopo il superamento della fase di preselezione (LOI), il progetto dal titolo "Early Biomarkers of Atrial Myopathy";

Evidenziato che al sopracitato progetto partecipa, in qualità di Unità Operativa n. 2 (UO2), l'ASST G. Pini - CTO - Responsabile Scientifico Dott.ssa Nicoletta del Papa - UOC Clinica Reumatologica;

Considerato che il Ministero della Salute, attraverso il Workflow della Ricerca in data 08/04/2024, ha comunicato l'ammissione al finanziamento del progetto PNRR-MCn2T-2023-12378342 "Early Biomarkers of Atrial Myopathy" assegnando l'importo di euro 996.870,17;

Preso atto che:

- la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute hanno sottoscritto in data



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n.

34 del

23 GEN. 2025

03/05/2024 apposita convenzione per disciplinare modalità e tempistiche di esecuzione e di finanziamento del progetto (Convenzione), allegata alla presente delibera sub lettera "A" quale parte integrante e sostanziale, che definisce i termini di attuazione dei relativi progetti, con particolare riferimento alle modalità operative di gestione, monitoraggio e rendicontazione delle spese, ai fini della tracciabilità del finanziamento tramite la piattaforma "ReGiS"; e che in data 02/07/2024 è stato comunicato al Capofila che la Convenzione è stata registrata da parte dell'Ufficio Centrale di Bilancio e dalla Corte dei Conti;

- la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico ha affidato la gestione degli aspetti amministrativi del progetto alla società Innovaction Acta;
- la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico ha emesso il Decreto del Direttore Generale - n. 3301 del 08/10/2024, con il quale si autorizza il recepimento del finanziamento, includendo la ASST Gaetano Pini – CTO tra le Unità Operative beneficiarie;

Preso atto altresì che al citato progetto di ricerca, di durata biennale e termine al 30/08/2026 salvo proroga, ha ottenuto un finanziamento complessivo pari ad € 996.870,17 partecipano le seguenti Unità Operative:

Unità Operativa	Ruolo	Ente	Resp. Scientifico	Finanziamento assegnato
UO Cardiologia	UO 1 - Coordinatore	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Prof. Marco Vicenzi	€ 400.537,63
UOC Clinica Reumatologica	UO 2 - Collaboratore	ASST Gaetano Pini-CTO	Dott.ssa Nicoletta Del Papa	€ 62.903,23
UO Dipartimento di Igiene Sanitaria e Medicina Valutativa	UO 3 - Collaboratore	AOU San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona	Dott.ssa Margot De Marco	€ 302.247,31
UO Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria	UO 4 - Collaboratore	Università degli Studi G. D'annunzio di Chieti e Pescara	Dott. Gianluca Sala	€ 231.182,00

Evidenziato che in data 16/12/2024 Innovaction Acta, per conto della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, ha inviato all'ASST Pini – CTO il Protocollo di Intesa (Allegato B) che regola i rapporti tra le parti per la realizzazione del progetto, per la sua sottoscrizione;

Evidenziato che:

- secondo le indicazioni fornite dal Ministero nelle linee guida di Rendicontazione, ciascuna UO dovrà registrare sul Sistema informatico "ReGiS" i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto, su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, ed implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento (Art. 6 punto 2. Convenzione attuativa, all. sub lettera "A");
- l'ASST ha provveduto a trasmettere i nominativi delle persone abilitate ad operare in "ReGiS", ivi compresa la comunicazione del nominativo del responsabile scientifico dell'unità operativa con il relativo Codice fiscale;

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n.

34 del

23 GEN. 2025

- l'ASST ha nominato quali soggetti designati ad operare sul sistema di rendicontazione "ReGiS": il dott. Luigi Ortaglio, Direttore Gestione Operativa Next Generation EU, la dott.ssa Ilaria Riela, libero professionista a supporto dei progetti di ricerca, il dott. Alessandro La Rosa, UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità;
- il contributo complessivo di € 62.903,23 verrà corrisposto all'ASST secondo le modalità di seguito riportate, come indicato all'Art. 10 della Convenzione attuativa, all. sub lettera "A":
 - massimo 40% al momento della comunicazione, da parte del Soggetto beneficiario, dell'inizio dell'attività di ricerca, a titolo di anticipazione;
 - quota a rimborso per un ulteriore massimo 30% (ovverosia fino al 70% della richiesta complessiva) dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, da parte del Soggetto attuatore-beneficiario della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, sulla base della presentazione delle richieste di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute dal Soggetto beneficiario;
 - quota a rimborso residuale a saldo pari al 30 % (ovverosia fino al 100% della richiesta complessiva), a conclusione della ricerca, dopo l'invio da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, sulla base della presentazione della richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto;

Ritenuto di assegnare al progetto, di cui è Responsabile Scientifico la Dott.ssa Nicoletta Del Papa, Dirigente Medico dell'UOC Clinica Reumatologica, il seguente riferimento interno: **Codice Progetto: PNRR04;**

Visto il piano di spesa (Budget) contenuto nel progetto presentato, dal quale si evince la seguente ripartizione del finanziamento spettante all'Unità Operativa ASST G. Pini – CTO di € 62.903,23 così ripartiti:

Voce di Spesa	Importo finanziamento Totale	Importo finanziamento UO 1
Contratti di Ricerca	€ 245.000,00	€ 30.000,00
Attrezzatura (noleggio)	€ 80.000,00	€ 0
Materiali di consumo	€ 383.500,00	€ 11.000,00
Model Costs	€ 90.000,00	€ 0
Subcontratti	€ 13.000,00	€ 0
Servizi IT e Database	€ 10.000,00	€ 0
Viaggi	€ 19.500,00	€ 4.500,00
Pubblicazioni	€ 29.000,00	€ 9.000,00
Dissemination	€ 18.000,00	€ 4.000,00
Costi di Coordinamento	€ 40.000,00	€ 0
Spese Generali (Overheads)	€ 68.870,93	€ 4.403,23
Totale	€ 996.870,93	€ 62.903,23

Rilevato che per la pianificazione delle attività amministrative necessarie alla buona conduzione del progetto si programmeranno incontri tra gli uffici coinvolti (UU.OO.CC. Gestione Operativa Next Generation EU, Gestione Acquisti, Gestione e Sviluppo delle Risorse Umane e Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità) alla presenza del Responsabile scientifico, al fine di illustrare e pianificare le modalità di gestione e rendicontazione, nonché predisporre il cronoprogramma in forma di GANTT per l'attuazione delle attività finalizzate al raggiungimento degli obiettivi del progetto;

Dato atto che:

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **34** del **23 GEN. 2025**

- gli introiti derivanti dal presente provvedimento, pari a complessivi € 62.903,23, sarà annotato al conto di bilancio d'esercizio 2025 indicato nel primo foglio del presente provvedimento;
- il costo derivante dal presente provvedimento, pari a complessivi € 62.903,23, è annotato ai conti di bilancio 2025-2026 nella prima pagina del presente provvedimento;

Ritenuto pertanto:

- di sottoscrivere la Convenzione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, per l'esecuzione del progetto di ricerca dal titolo: "EARLY BIOMARKERS OF ATRIAL MYOPATHY" (BANDO PNRR -TR1-2023-12377797)" a cui è stato assegnato dal Ministero il codice Workflow PNRR-MCNT2-2023-12378342, Responsabile Scientifico: Prof. Marco Vicenzi, UO Cardiologia, CUP C43C24000570006, Rif. Prog. Int. PNRR04 – Contributo complessivo € 996.870,93;
- di recepire la quota di finanziamento di competenza della ASST Pini-CTO, pari ad € 62.903,23, secondo le modalità di erogazione di cui all'art. 10 della Convenzione;

Ritenuto altresì necessario trasmettere la presente delibera, per il seguito di competenza alle UUOCC Gestione Acquisti, Gestione e Sviluppo delle Risorse Umane e Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità;

Viste:

- l'attestazione di regolarità dell'istruttoria e legittimità del presente provvedimento espressa dal Responsabile della UOC proponente;
- l'attestazione di regolarità contabile e della relativa copertura economica da parte del Responsabile della UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità;

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;

DELIBERA

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

1. di sottoscrivere la Convenzione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, per l'esecuzione del progetto di ricerca, di durata biennale e termine al 30/08/2026 salvo proroga, dal titolo: "EARLY BIOMARKERS OF ATRIAL MYOPATHY" (BANDO PNRR - TR1-2023-12377797)" a cui è stato assegnato dal Ministero il codice Workflow PNRR-MCNT2-2023-12378342, Responsabile Scientifico: Prof. Marco Vicenzi, UO Cardiologia, CUP C43C24000570006, Rif. Prog. Int. PNRR04 – presentato e finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del 2° bando PNRR, Missione 6, Componente C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN - Contributo complessivo € 996.870,93;
2. di dare atto che al sopracitato progetto partecipa, in qualità di UO2, l'ASST G. Pini – CTO — Responsabile Scientifico Dott.ssa Nicoletta del Papa — UOC Clinica Reumatologica, alla quale è stato riconosciuto un contributo di € 62.903,23 per l'intera durata del progetto;
3. di recepire il suddetto finanziamento, da registrarsi all'atto di incasso ai seguenti conti di bilancio:
 - a. il ricavo derivante dal presente provvedimento, pari a complessivi € 62.903,23, che verrà versato all'ASST Gaetano Pini – CTO, secondo le modalità indicate in parte motiva e sarà utilizzato sulla base del piano di spesa sopra riportato e rendicontato secondo le

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n.

34 del

23 GEN. 2025

indicazioni contenute nell'art. 6 della Convenzione attuativa (all. sub lettera "A"), al conto del bilancio 2025 indicato nel primo foglio del presente provvedimento;

b. il costo complessivo derivante dall'adozione presente provvedimento, pari a complessivi € 62.903,23, ai conti di bilancio 2025-2026 indicati nella prima pagina del presente provvedimento;

4. di autorizzare l'UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità, ai sensi dell'art. 5 comma 27 della convenzione di cui in premessa, ad operare in anticipazione, nelle more dell'erogazione del finanziamento da parte della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico per il tramite del Ministero della Salute, nei limiti delle disponibilità di cassa dell'Azienda, al fine di rispettare le tempistiche dettate dal cronoprogramma e di predisporre apposita contabilità del progetto;
5. di dare atto che l'ASST G. Pini – CTO ha nominato quale soggetto designato ad operare sul sistema di rendicontazione "ReGiS", il dott. Luigi Ortaglio, Direttore Gestione Operativa, la dott.ssa Ilaria Riela, libero professionista a supporto dei progetti di ricerca, il dott. Alessandro La Rosa, UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità;
6. di incaricare le competenti UUOCC all'espletamento delle procedure necessarie per l'effettuazione della ricerca, sulla base delle richieste del responsabile scientifico, nel rispetto del cronoprogramma, con riferimento alle autorizzazioni di spesa;
7. di dare atto 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;
8. 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.

IL DIRETTORE SANITARIO
(Dott. Cesare CANDELA)

IL DIRETTORE SOCIO SANITARIO
(Dott.ssa Rossana GIOVE)

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Marco PATERNOSTER)

IL DIRETTORE GENERALE
(Dott.ssa Paola LATTUADA)

UOC Gestione Operativa Next Generation EU

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento

Responsabile del Procedimento ex l. 241/90: Dott. Luigi Ortaglio

Pratica trattata da: Dott.ssa Ilaria Riela

ATTI n. 2023-1.4.13/1.1

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. **34** del **23 GEN. 2025**

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 **24 GEN. 2025** e vi rimarrà per quindici giorni consecutivi.

La deliberazione si compone di n. 7 pagine e n. 2 allegati.

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto



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

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto



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

Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO** e il Principal Investigator della ricerca **marco vicenzi**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12378342, dal titolo **“Early biomarkers of atrial myopathy”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

Premesso che

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il Regolamento (UE) n. 651/2014 della Commissione, del 17 giugno 2014, che dichiara alcune categorie di aiuti compatibili con il mercato interno in applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato; VISTA la comunicazione della Commissione 2016/C 262/01 sulla nozione di aiuto di Stato di cui all'articolo 107, paragrafo 1, del trattato sul funzionamento dell'Unione europea;

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

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

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

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

VISTO il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. *Innovazione in campo diagnostico*; b. *Innovazione in campo terapeutico*; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui



sistemi sanitari e socioassistenziali: *a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue tra

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

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO** del progetto, rappresentato dal Dott. **BLANDINI FABIO** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **04724150968** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **marco vicenzi** (codice fiscale **VCNMRC80H20E514Q**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MCNT2-2023-12378342** dal titolo "*Early biomarkers of atrial myopathy*"

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

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

Art. 2 Soggetto attuatore-beneficiario e Principal Investigator

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

1. È individuato quale Soggetto attuatore-beneficiario **FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO** codice fiscale **04724150968**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **marco vicenzi**, codice fiscale **VCNMRC80H20E514Q**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT2-2023-12378342** dal titolo "*Early biomarkers of atrial myopathy*", nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.



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

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

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 31 agosto 2024, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentante e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto-beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
 - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
 - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto attuatore-beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
 - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
 - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Ex DGRIC che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
 - g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **€996.870,97 (novecentonovantaseimilaottocentosettanta/97)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.



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

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

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



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

entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;

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

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

1. Il Ministero con la presente convenzione rappresenta alla controparte che il monitoraggio tecnico-scientifico sarà svolto dalla Ex DGRIC, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
2. Il Soggetto attuatore-beneficiario, secondo le indicazioni fornite dal Ministero, deve registrare su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore-beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.

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

Art. 8 Valutazione finale

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



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

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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



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

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

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



impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e/o le indicazioni del *repository* pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

Art. 15 Risoluzione di controversie

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

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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



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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali



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

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

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

per il Soggetto attuatore-beneficiario **FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE
MAGGIORE POLICLINICO,**
BLANDINI FABIO, codice fiscale **BLNFBA62E02F158S** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **marco vicenzi**, codice fiscale **VCNMRC80H20E514Q**

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

1 - General information

Project code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Project topic: E1) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazioni in campo diagnostico
PI / Coordinator: vicenzi marco	Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico

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

Proposal title: Early biomarkers of atrial myopathy

Duration in months: 24

MDC primary: Cardiologia-Pneumologia

MDC secondary: Diagnostica

Project Classification IRG: Cardiovascular and Respiratory Sciences

Project Classification SS: Cardiovascular Sciences Small Business SECS

Project Keyword 1: Emergency medicine, laboratory medicine, clinical chemistry, biomarkers, resuscitation

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

Project total financing request to the MOH: € 996.870,97



Free keywords: atrial myopathy, inflammation, systemic sclerosis, anthracycline-cardiomyopathy, biomarkers, BAG3

Declarations

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

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

Personal data protection

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vizenzi marco

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



Abstract

This project is aimed at identifying early biomarkers of atrial myopathy (AM), a condition characterized by morphological rearrangement and functional changes in left atrium (LA). AM can be caused by inflammation, atrial stretch, oxidative stress and other factors, and may precede and promote atrial fibrillation, pulmonary venous hypertension and thromboembolism (Shen, 2019; Packer, 2020). LA enlargement and dysfunction are usually detected by 2-dimensional echocardiography and speckle tracking analysis. Cardiac magnetic resonance (CMR) can also contribute to the atrial structure definition (Shen, 2019; Ezeani, 2022; Maheshwari, 2023). Among the diseases in which AM is seen, there are some autoimmune and inflammatory diseases, including systemic sclerosis (SSc) (Packer, 2020), and anthracycline-related cardiomyopathy (ARCD) (Laufer-Perl, 2021). In these contexts, AM emerges as a specific early sign and predictor of general left heart disease (LHD) and its early recognition is required for an effective conduct of therapy. Although the levels of some molecules, related to inflammation, hypercoagulability or myocardial damage, have been reported to be elevated in AM, their increase has been mainly related to the risk of systemic thromboembolism and stroke, late consequences of AM (Shen, 2019; Packer, 2020; Li, 2022), while there is an unmet need for specific markers of AM early stages. To identify AM early biomarkers, we will follow two parallel approaches. Since fibrosis underlies AM pathogenesis (Shen, 2019), and our results show that cardiac fibrosis is stimulated by BAG3 protein released by stressed cardiomyocytes, we will evaluate serum BAG3 protein levels in: a) SSc patients in the course of the disease; b) patients affected by breast cancer or leukemias/lymphomas and treated with anthracyclines; c) two animal models of AM, i.e. anthracycline(AC)-treated mice (Podyacheva, 2021) and TGF- β 1-overexpressing mice (Verheule, 2004). At the same time, we will investigate, by proteomic and metabolomic approaches, molecules that show increased levels in the serum of patients and mice. Results will be related to the detection of AM by speckle tracking echocardiography of the left atrium and clinical outcomes of the patients, and, in animals, to cardiac fibrosis.

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

Yes



2 - Participants & contacts

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico		Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco	

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	04724150968	Dipartimento Cardio-toraco-vascolare, UOC Cardiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	PI, co-PI and Research Collaborators		X
2 - Regione Lombardia	09320530968	Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano	Research Collaborators		X
3 - Regione Campania	95044230654	Dipartimento di Igiene Sanitaria e Medicina Valutativa, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno	Research Collaborators	X	X
4 - Regione Abruzzo	93002750698	Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara	Research Collaborators	X	

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - GHERBESI ELISA	Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Co-PI; Clinical studies and Recruitment of patients
2 - Del Papa Nicoletta	Regione Lombardia	Research Collaborator; Clinical studies and recruitment of patients
3 - Turco Maria Caterina	Regione Campania	Research Collaborator
4 - De Marco Margot	Regione Campania	Research Collaborator
5 - SALA GIANLUCA	Regione Abruzzo	Research Collaborator
6 Under 40 - MINNITI ANTONINA	Regione Lombardia	Research Collaborator
7 Under 40 - LOIACONO FERDINANDO	Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Research Collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - GHERBESI ELISA	X			18/12/1990	F
2 - Del Papa Nicoletta				15/01/1962	F
3 - Turco Maria Caterina				04/06/1956	F
4 - De Marco Margot			X	04/08/1981	F
5 - SALA GIANLUCA				13/04/1972	M
6 Under 40 - MINNITI ANTONINA				09/10/1987	F
7 Under 40 - LOIACONO FERDINANDO				16/05/1989	M

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Additional research collaborators under 40 to hire						
Key Personnel Name	Operative Unit	Birth Date	Gender	Role in the project	Degree	Actual Pos. and Inst.
0 - RABOTTINI ALBERTO	Regione Abruzzo	29/04/1997	M	Research Collaborator	Bachelor degree in Biomedical Laboratory Techniques	Postgraduate fellow
1 - Valentinuzzi Silvia	Regione Abruzzo	30/06/1993	F	Research Collaborator	PhD	Postdoctoral fellow

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: via Francesco Sforza, 28 - 20122 Milano

PEC: protocollo@pec.policlinico.mi.it

Operative Unit Number 2:

Address: P.zza Cardinale Andrea Ferrari, 1 - 20122 Milano

PEC: protocollo@pec.asst-pini-cto.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via Salvador Allende snc - 84081 Baronissi (SA)

PEC: ammicent@pec.unisa.it

Operative Unit Number 4:



Address: Via dei Polacchi, 11 - 66100 Chieti

PEC: ateneo@pec.unich.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: na

PEC: na

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

2.2 Principal Investigator (PI) Profile



Last Name: vicenzi	Last name at birth:
First Name: marco	Gender: M
Title: Principal investigator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 20/06/1980	Place of Birth: Legnano
Official H index (Scopus or Web of Science): 22.0	
Scopus Author Id: 16837701800	ORCID ID: 0000-0001-9334-4555 RESEARCH ID: J-8975-2018
Contact address	
Current organisation name: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento Cardio-toraco-vascolare, UOC Cardiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	
Street: via Francesco Sforza, 35	
Postcode / Cedex: 20122	Town: Milano
Phone: +393925743039	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan - Regione Lombardia ASST Santi Paolo e Carlo, Milano (Italy)	Specialization / Specializzazione	Cardiology	2007	2011
University of Milan - Centro Cardiologico Monzino	Specialization / Specializzazione	Cardiology	2007	2011
University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine	2000	2006

Personal Statement:

Associate Professor at School of Medicine of University of Milan and MD Cardiologist, Prof. Vicenzi is the head of Dyspnea Lab where clinical and research activity are aimed to explore the pathophysiology of chronic heart failure and the impact of hemodynamic rearrangement on cardiopulmonary function. He has large experience on non-invasive and invasive diagnostic tools. Since 2016 he has been the contact cardiologist for the ScleroNet(R) by GILS (Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia, ONLUS), a multidisciplinary network who takes in charge patients affected by systemic sclerosis. Prof. Vicenzi has proven skills on management and enhancement of teamwork. His expertise provides a valuable link between the base science, the animal model, and the clinical practice.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milan	Department of Clinical Sciences and Community Health	Milano, Italy	Associate Professor	2021	2032
University of Milan	Department of Clinical Sciences and Community Health	Milano, Italy	Head of Departmental Lab "Dyspnea Lab"	2019	2024
Université Libre de Bruxelles	Faculté de Sciences de la Motricité	Bruxelles, Belgium	Scientific collaborator	2018	2026
University of Milan	Department of Clinical Sciences and Community Health	Milano, Italy	Assitant Professor	2018	2021
University of Milan	Department of Clinical Sciences and Community Health	Milano, Italy	junior researcher (RTD-A)	2015	2018
Fondazione IRCC Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico of Milan	Cardiology	Milano, Italy	Consultant cardiologist, academical position	2015	2032
Humanitas Mater Domini Hospital	Cardiology	Castellanza (VA), Italy	Cardiology consultant	2014	2015
Université Libre de Bruxelles	Faculté des Sciences de la Motricité - Physiology Lab	Bruxelles, Belgium	Research Fellow	2012	2014
Université Libre de Bruxelles - Erasme Hospital	Cardiology	Bruxelles (Belgium)	Fellow of Université Libre de Bruxelles	2013	2014
Université Libre de Bruxelles - Erasme Hospital	Cardiology	Bruxelles, Belgium	Fellow of the European Respiratory Society (LTRF 94-2012)	2012	2013

Other awards and honors



- 2011: first Young Researcher Prize by the Italian Society of Cardiology, project "Exercise oscillatory breathing and NT-pro-BNP levels in stable heart failure provide the strong prediction of cardiac outcome when combining biomarkers with cardiopulmonary exercise testing"
- 2018: research grant (15.000,00 €) by the GILS - ONLUS. Project: "Combined approach to early detect pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis through DETECT algorithm with cardiopulmonary exercise testing"

Other CV informations

Prof. Vicenzi is usually involved in research protocols (original project, sponsored RCTs, national and international collaborations) both as local PI or collaborator.

Current roles:

- teacher and promoter of different degrees thesis at School of Medicine in Milan;
- supervisor of students and fellow in clinical and research activities;
- coordinator of the working group of Cardiopulmonary Division of Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico of Milan, aimed to promote multidisciplinary discussion on pulmonary hypertension and advanced heart failure;
- promoter and coordinator of weekly journal club addressed to postgraduate cardiology student;
- chair of the "Osserva-MI registry", a local registry of systemic sclerosis within the ScleroNet(R) program.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

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



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pulmonary vascular function and exercise capacity in black sub-Saharan Africans	Article	502-507	119	2015	10.1152/japplphysiol.00466.2015	26205542	10	F
Exercise oscillatory ventilation in heart failure and in pulmonary arterial hypertension	Article	736-740	202	2016	10.1016/j.ijcard.2015.09.087	26469553	24	F
Effects of physical exercise on endothelial function and DNA methylation	Article	NOT_FOUND	16	2019	10.3390/ijerph16142530	31315170	22	F
The liaison between respiratory failure and high blood pressure: Evidence from COVID-19 patients	Letter with Data	NOT_FOUND	56	2020	10.1183/13993003.01157-2020	32430432	37	F
Telemedicine in Heart Failure During COVID-19: A Step Into the Future	Review	-	7	2020	10.3389/fcvm.2020.612818	33363223	41	L
The efficacy of the mineralcorticoid receptor antagonist canrenone in COVID-19 patients	Article	1-10	9	2020	10.3390/jcm9092943	NOT_FOUND	13	F
Uncertainties about left ventricular thrombus after STEMI	Note	381-382	18	2021	10.1038/s41569-021-00539-y	33707769	6	L
Prognostic parameters of in-hospital mortality in COVID-19 patients: An Italian experience	Article	NOT_FOUND	51	2021	10.1111/eci.13629	34184268	23	L
The tailor-made treatment in a particular case of pulmonary hypertension in thalassaemia intermedia: A case report	Article	NOT_FOUND	5	2021	10.1093/ehjcr/ytab193	NOT_FOUND	0	L
Cardiovascular complications of COVID-19: toward better understanding, diagnosis, monitoring and management	Letter without Data	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2021	10.1080/14787210.2021.1964695	34343449	0	F
The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension	Article	NOT_FOUND	17	2022	10.1371/journal.pone.0265059	35587927	5	F
The Systolic Pulmonary Arterial Pressure Liaises Impaired Cardiac Autonomic Control to Pro-inflammatory Status in Systemic Sclerosis Patients	Article	NOT_FOUND	9	2022	10.3389/fcvm.2022.899290	NOT_FOUND	2	F
Autonomic function predicts cognitive decline in mild cognitive impairment: Evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a longitudinal study	Article	NOT_FOUND	14	2022	10.3389/fnagi.2022.886023	NOT_FOUND	0	L

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

** Autocertificated

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



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
At high cardiac output, diesel exhaust exposure increases pulmonary vascular resistance and decreases distensibility of pulmonary resistive vessels	Article	H2137-H2144	309	2015	10.1152/ajpheart.00149.2015	26497960	24
Pulmonary vascular function and aerobic exercise capacity at moderate altitude	Article	2131-2138	49	2017	10.1249/MSS.00000000000001320	28915226	13

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Myocardial deformation in iron overload cardiomyopathy: speckle tracking imaging in a beta-thalassemia major population	Article	799-809	12	2017	10.1007/s11739-017-1670-4	28456904	27
Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis	Article	1581-1586	59	2020	10.1093/rheumatology/kez473	31637433	17
Structured telephone support programs in chronic heart failure may be affected by a learning curve	Article	231-237	21	2020	10.2459/JCM.0000000000000934	32004244	4
Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms	Review	470-475	26	2020	10.1016/j.cardfail.2020.04.009	32315733	200
Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19	Article	2043-2055	76	2020	10.1016/j.jacc.2020.08.069	33121710	210
The Systolic Pulmonary Arterial Pressure Liaises Impaired Cardiac Autonomic Control to Pro-inflammatory Status in Systemic Sclerosis Patients	Article	NOT_FOUND	9	2022	10.3389/fcvm.2022.899290	NOT_FOUND	2
Cardiac magnetic resonance predictors of left ventricular remodelling following acute ST elevation myocardial infarction: The VavirimS study	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1016/j.ijcard.2022.11.006	36351542	1
SGLT2-i prevent left ventricular dysfunction induced by anthracycline in mouse model: A systematic-review and meta-analysis	Review	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2023	10.1016/j.vph.2023.107171	37061151	0

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MIUR	University of Milan - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	2016	Call PRIN 2015: project title "INSIDE project: INdividual air pollution exposure, extracellular vesicle SInaling and hypertensive disorder DEvelopment in pregnancy" (PRIN 0152T74ZL 004)	Collaborator	0,00	na
Gruppo Italiano Lotta alla Sclerodermia	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano	2016	Project title: "Borderline Pulmonary Arterial Pressure in Systemic Sclerosis: a New Combined Assessment for Pathophysiological Characterization and Pulmonary Arterial Hypertension Risk Evaluation"	Coordinator	25.000,00	https://www.policlinico.mi.it/news/2016-11-15/103/25-000-euro-per-la-ricerca-sulla-sclerodermia-a-vincerli-un-gruppo-del-policlinico-di-milano-

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Respiratory Society	Université Libre de Bruxelles - Erasme Hospital (Bruxelles, Belgium)	2012	(LTRF 94-2012) Project title: "Non-invasive evaluation of right ventricular function, pulmonary arterial circulation and exercise ventilatory response in a population affected by pulmonary arterial hypertension with and without left ventricular heart failure"	Coordinator	28.628,00	na

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vizenzi marco

2.3 CO-PI Profile



Last Name: GHERBESI	Last name at birth:
First Name: ELISA	Gender: F
Title: Co-PI; Clinical studies and Recruitment of patients	Country of residence: ITALY
Nationality: ITALIANA	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 18/12/1990	Place of Birth: COMO
Official H index (Scopus or Web of Science): 12.0	
Scopus Author Id: 57103707500	ORCID ID: 0000-0002-3127-0789 RESEARCH ID: IQR-7122-2023
Contact address	
Current organisation name: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento Cardio-toraco-vascolare, UOC Cardiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	
Street: VIA SFORZA 35	
Postcode / Cedex: 20100	Town: MILANO
Phone: 00393336945497	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan	Specialization / Specializzazione	Cardiology	2016	2020
University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine	2009	2015

Personal Statement:

MD, cardiologist, experienced in the cardio-imaging. My specific field of interest, both for research and clinical practice, is the use of advanced echocardiography analysis through strain imaging with speckle tracking echocardiography to detect subclinical myocardial alterations. Therefore, my role in the project will especially involve the use of cardiac imaging for the diagnostic evaluation of patients.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Cardiology	Milano, Italy	Cardiology consultant	2021	2032
University Hospital Luigi Sacco	Cardiology, Cardiovascular Imaging Unit	Milano, Italy	Cardiology consultant	2021	2021
Fondazione Cardiocentro Ticino	Cardiovascular Imaging Unit	Lugano, Switzerland	Cardiovascular Imaging fellow	2020	2020
Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Cardiology	Milano, Italy	Cardiology fellow	2016	2020

Other awards and honors

2016: Best thesis award of the Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA)



Other CV informations

I have developed interest and expertise in Cardiovascular Imaging on multimodality Imaging (echocardiography, cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography) at Cardiocentro Ticino, Lugano (Switzerland). I focused on 3D echocardiography for the assessment of cardiac structures and on speckle tracking echocardiography for functional evaluation.

Now my principal clinical activity regards advanced echocardiography (in particular during cardiac surgery and interventional procedures as patent foramen ovale closure, left atrial appendage closure, Transcatheter Edge to Edge Repair of mitral valve) and cardiac magnetic resonance.

I have the Certification in Adult Transthoracic Echocardiography and in Adult Transoesophageal Echocardiography of the European Society of Cardiology.

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: A random association?	Note	1858	41	2020	10.1093/eurheartj/ehaa254	32227120	431	L
The Ultimaster coronary stent system: 5-year worldwide experience	Article	251-261	16	2020	10.2217/fca-2019-0093	32329634	7	F
Ventricular tachycardia triggered by pregnancy in left-ventricular non-compaction cardiomyopathy: A controversial indication to automated defibrillator implantation	Article	490-492	90	2020	10.4081/MONALDI.2020.1280	32885930	5	F
'Heart of stone': An unusual post-actinic sequela	Note	1529	42	2021	10.1093/eurheartj/ehaa1083	33367570	0	L
Sleep Apnea Syndrome and Large Artery Subclinical Damage: Targeting Thoracic Aortic Dilatation	Article	543-550	35	2022	10.1093/ajh/hpac006	35136923	4	F
Echocardiography in COVID-19 Pandemic: Clinical Findings and the Importance of Emerging Technology	Review	71-78	14	2022	10.1016/j.j.ccep.2021.10.007	35221087	1	L



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico		Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The usefulness of speckle tracking echocardiography in identifying subclinical myocardial dysfunction in young adults recovered from mild COVID-19	Article	1190-1197	39	2022	10.1111/echo.15431	35906710	4	F
Bariatric Surgery and Myocardial Mechanics: A Meta-Analysis of Speckle Tracking Echocardiographic Studies	Review	NOT_FOUND	11	2022	10.3390/jcm11164655	NOT_FOUND	0	F
Left ventricular mechanics for the diagnosis of coronary artery disease: Is there space for a role in clinical practice?	Note	29-30	51	2023	10.1002/jcu.23329	36468249	0	F

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

** Autocertificated

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Del Papa	Last name at birth:
First Name: Nicoletta	Gender: F
Title: Research Collaborator; Clinical studies and recruitment of patients	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 15/01/1962	Place of Birth: Bologna
Official H index (Scopus or Web of Science): 42.0	
Scopus Author Id: 7004010710	ORCID ID: 0000-0003-1549-8852 RESEARCH ID: K-8513-2016

Contact address



Current organisation name: Regione Lombardia
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano
Street: Via Pini 9
Postcode / Cedex: 20122
Phone: +393924144595
Town: Milano
Phone 2: 02-58296663

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Anti-endothelial cell antibodies in vasculitides	1983	1989
University of Milan	Specialization / Specializzazione	Anti-phospholipid antibodies characterization	1989	1991
University of Milan	Specialization / Specializzazione	Rheumatology with research topic in "Interfection of anti-beta2 glycoprotein and endothelial cells"	1991	1997

Personal Statement:

The Institute where Prof. Del Papa works is Italy's largest rheumatology department for the diagnosis and treatment of patients suffering from connective tissue diseases. In particular, Dr. Del Papa is director of the Scleroderma Unit, which deals with the regular follow-up of 850 patients suffering from systemic sclerosis. Prof. Del Papa's role will be the design of the serum biobank, the setting up and maintenance of the biobank procedures, the collection of patients' clinical data, the analysis of experimental results and their correlation with clinical data.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milan	Postgraduate School of Rheumatology	Milano, Italy	adjunct Professor of Rheumatology at the Milan postgraduate school of Rheumatology	2019	2032
ASST Gaetano Pini-CTO	Dept. of Rheumatology	Milano, Italy	Director, Scleroderma Clinic	2014	2032
ASST Gaetano Pini-CTO	Dept. of Rheumatology	Milano, Italy	Rheumatologist with permanent position. Medical manager. Responsible for outpatient clinic.	1999	2032
Ospedale Maggiore Policlinico Università degli studi di Milano	Dept. Internal Medicine and Clinical Immunology	Milano, Italy	Assistant Professor Involvement in the diagnosis and treatment of rheumatic diseases (including systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis) with particular attention to the problems related to the pregnancy of women with antiphospholipid antibodies and SLE	1994	1999

Other awards and honors



1998: open competition for a 2-year research fellowship Internal medicine, University of Milano.

1996: 1st "Young Investigator's Award" at the 7th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies

2012: one of the best and most original works presented at the Systemic Sclerosis World Congress 2012

2018: one of the best and most original works presented at the Systemic Sclerosis World Congress 2018

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute/Italy	Regione Lombardia, ASST Gaetano Pini CTO, Milano	2022	PNRR-MAD-2022-12376202. "BAG3: a new biomarker of interstitial lung disease and possible therapeutic target for tissue fibrosis"	Coordinator	810.860,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

2.4 Research Collaborators n. 3



Last Name: Turco	Last name at birth:
First Name: Maria Caterina	Gender: F
Title: Research Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 04/06/1956	Place of Birth: Avellino
Official H index (Scopus or Web of Science): 36.0	
Scopus Author Id: 7007162140	ORCID ID: 0000-0002-7835-359X RESEARCH ID: AAC-5282-2022
Contact address	
Current organisation name: Regione Campania	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Igiene Sanitaria e Medicina Valutativa, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno	
Street: via Salvador Allende, snc	
Postcode / Cedex: 84081	Town: Baronissi
Phone: +393207406296	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Napoli "Federico II"	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biochemistry	1975	1980
Università di Napoli "Federico II"	Specialization / Specializzazione	Biochemistry	1980	1984
Università di Napoli "Federico II"	PhD	Immunology	1985	1988

Personal Statement:

MC Turco, MD, PhD graduated cum laude in Medicine and obtained her Ph.D. in Cellular and Molecular Pathology at Naples University, and further specialization in Clinical Biochemistry. She carried out experimental research in biochemistry at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Dr. Soo Young Yang). Turco's research interests are focused on molecular mechanisms of inflammation and fibrosis in tumours and other pathologies. She is author of some of the major contribution in the study of BAG3 protein. In this project, she will design, coordinate and analyse BAG3 experiments.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Salerno	Department of Medicine, Surgery and Dentistry "Schola Medica Salernitana"	Baronissi (SA), Italy	Full Professor of Biochemistry	2013	2026
Education, University and Research Ministry	ASN	Roma, Italy	Board member BIO/10	2018	2021
University of Salerno	Department of Pharmacy	Fisciano (SA), Italy	Full Professor of Biochemistry	2005	2012
Regione Campania	Regional Center of Expertise in Molecular Diagnostics and Pharmaceuticals	Napoli, Italy	Head of unit	2004	2005
University of Salerno	Faculty of Pharmacy	Fisciano (SA), Italy	Chairman of the self-evaluation group of the C.R.U.I. CampusOneLike project	2003	2004

Other awards and honors

Biouniversa, Seal of Excellence Horizon 2020 - SME instrument phase 2 -₂ Clinical research for the validation of biomarkers and/or diagnostic medical devices₂

International prize Trotula de Ruggero - Premio per la Ricerca nell'ambito di nuovi potenziali farmaci antitumorali (2014)

International prize Giovanni Paolo II - XIII^a Edizione 2017

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PNRR: M6/C2_CALL 2022	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2022	BAG3: a new biomarker of interstitial lung disease and possible therapeutic target for tissue fibrosis	Collaborator	810.860,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_3_file.pdf
POR CAMPANIA FESR 2014-2020/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2019	PIATTAFORME TECNOLOGICHE DI RICERCA COLLABORATIVA PER LA LOTTA ALLE PATOLOGIE ONCOLOGICHE" POR CAMPANIA FESR 2014-2020 ASSE 1 OBIETTIVO SPECIFICO 1.2 SYSTEM INNOVATION FOR CANCER EARLY DIAGNOSIS SICED	Collaborator	905.000,00	https://docenti.unisa.it/030400/ricerca/progetti?progetto=36284
University of Salerno/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2021	FARB - STUDIO DELL'ATTIVITÀ BIOLOGICA DELLA PROTEINA BAG3 EXTRACELLULARE NELLA PROGRESSIONE DELLA FIBROSI POST-INFARTO DEL MIOCARDIO.	Coordinator	11.029,23	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti?progetto=45130



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal




Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico **Applicant/PI Coordinator:** vizenzi marco

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University of Salerno/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2017	FARB - STUDIO DELL'ESPRESSIONE E DELL'ATTIVITÀ DEL RECETTORE DI BAG3 NELLE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO.	Coordinator	12.259,00	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti?progetto=31958
Regione Campania/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2019	Progetto (ex) PON03PE_00060_4 "Prodotti Alimentari" NUOVE STRATEGIE PER LA DIAGNOSTICA MEDICA E MOLECOLARE E PER LA TRACCIABILITA' ED IL MONITORAGGIO DEI PRODOTTI ALIMENTARI	Coordinator	129.000,00	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti?progetto=37278
University of Salerno/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2016	FARB - MECCANISMI DI RISPOSTA ALLO STRESS CELLULARE: RICERCA DI NUOVI BIOMARCATORI DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI E NEURODEGENERATIVE.	Coordinator	29.022,35	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti?progetto=26880
AIRC/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2016	Investigator Grant - IG 2016 Role of the BAG3/IFITM-2 axis in immune response against tumours	Coordinator	274.000,00	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti
AIRC/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2013	Investigator Grant - IG 2013 Role of BAG3 protein in the growth of pancreatic adenocarcinoma	Coordinator	283.000,00	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

2.5 Research Collaborators n. 4



Last Name: De Marco	Last name at birth:
First Name: Margot	Gender: F
Title: Research Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 04/08/1981	Place of Birth: Scafati
Official H index (Scopus or Web of Science): 15.0	
Scopus Author Id: 36171597900	ORCID ID: 0000-0003-4134-1437 RESEARCH ID: J-9820-2018
Contact address	
Current organisation name: Regione Campania	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Igiene Sanitaria e Medicina Valutativa, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno	
Street: via Salvador Allende	
Postcode / Cedex: 84081	Town: Baronissi
Phone: +393203395475	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Napoli "Federico II"	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biochemistry	2001	2006
Università di Napoli "Federico II"	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biochemistry	2006	2008
Università degli Studi di Salerno	PhD	Biochemistry	2009	2012

Personal Statement:

Dr. Margot De Marco is assistant professor at the Dept. of Medicine, Surgery and Dentistry of the University of Salerno. Her research activity is mainly focused on the study of stress proteins in homeostatic response. She published 38 peer reviewed papers that contributed new advances in the study of BAG3 protein functions and biochemistry. In December 2019, she successfully completed FELASA F023/09 accredited courses in laboratory animal science according to Directive 2010/63/EU particularly focused on animal care for mice and rats. In this project, she will be responsible for animal studies.

Positions and honors



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Salerno	Dept. Medicine, Surgery and Dentistry <i>¿Schola Medica Salernitana¿</i>	Baronissi (SA)	Assistant Professor	2021	2026
University of Salerno	Dept. Medicine, Surgery and Dentistry <i>¿Schola Medica Salernitana¿</i>	Baronissi (SA)	Research fellow	2017	2021
Istituto Nazionale Tumori - IRCCS -Fondazione G. Pascale	Functional Genomics Unit	Napoli (NA)	Research fellow	2010	2016

Other awards and honors

na

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University of Salerno/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2019	FARB - ANALISI DELLA ATTIVITÀ BIOLOGICA DEI RECETTORI IFITM	Collaborator	12.370,76	https://docenti.unisa.it/024307/ricerca/progetti?ruolo=tutti
University of Salerno/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2020	FARB - STUDIO DELL'ATTIVITA' DEGLI CHAPERONES EXTRACELLULARI IN CO-CULTURE CELLULE TUMORALI/CELLULE IMMUNITARIE E VALUTAZIONE DEL LORO IMPATTO SUL MICROAMBIENTE TUMORALE	Collaborator	10.288,71	https://docenti.unisa.it/024307/ricerca/progetti?ruolo=tutti
University of Salerno/ Italy	"Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	2022	FARB - STUDIO DELLA PROTEINA BAG3 COME NUOVO BIOMARCATORE DELLA SCLEROSI SISTEMICA E PROMETTENTE BERSAGLIO TERAPEUTICO DELLA FIBROSI TISSUTALE	Coordinator	15.203,35	https://docenti.unisa.it/024307/ricerca/progetti?ruolo=tutti

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

2.6 Research Collaborators n. 5



Last Name: SALA	Last name at birth:
First Name: GIANLUCA	Gender: M
Title: Research Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 13/04/1972	Place of Birth: pescara
Official H index (Scopus or Web of Science): 21.0	
Scopus Author Id: 7102667452	ORCID ID: 0000-0002-4494-915X RESEARCH ID: C-2056-2017
Contact address	
Current organisation name: Regione Abruzzo	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara	
Street: via dei polacchi 11	
Postcode / Cedex: 66100	Town: chieti
Phone: +393336504018	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Roma "La Sapienza"	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biology	1991	1999
Università di Chieti-Pescara, "G. D'Annunzio"	PhD	Oncology and Pathology	2011	2013

Personal Statement:

Dr. Gianluca Sala has research experience covers techniques of biochemistry, molecular and cellular biology. He is also an expert in experimentation on preclinical animal models both in the therapeutic and diagnostic fields. In recent years his research activity has focused on the role of cell-derived microvesicles (extracellular vesicles) in pathological conditions. He has published 55 articles and is co-inventor of 4 patents. In this project, he will be responsible of proteomic-based studies and extracellular vesicles characterization from animal models.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Chieti-Pescara	Center for Advanced Studies and Technology (CAST) Laboratory of Clinical Biochemistry and Molecular Biology	Chieti	Principal Investigator/ Associate Professor	2020	2032
University of Chieti-Pescara	Mediapharma srl	Chieti	Discovery director	2015	2019
University College London	Centre for Cardiovascular Biology and Medicine	London, UK	postdoc	2005	2008
Regina Elena Cancer Center	Lab of Immunology	Roma, Italy	Graduate Fellow	2000	2004

Other awards and honors



Patents:

- ErbB3 binding antibody (US 2013/0224220 A1)
- "Humanized anti-BAG3 antibodies" WO 2017/076878 A1
- "Endosialin Binding antibody" WO 2017/134234 A1
- "LGALS3BP antibody-drug-conjugate and its use for the treatment of cancer" WO/2019/197651

Awards:

- Paul Harris Fellow, Rotary Club International, Chieti 09/06/2019

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC IG GRANT 2021	University of Chieti-Pescara	2022	Developing new antibody-drug conjugates (ADC)s for neuroblastoma and glioblastoma	Coordinator	539.000,00	https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigatore-grant
AIRC IG GRANT 2016	University of Chieti-Pescara	2017-2020	Development and preclinical evaluation of a novel Antibody-Drug-Conjugate (ADC) targeting HER-3	Coordinator	287.000,00	https://www.unich.it/sites/default/files/progetti_in_corso2.pdf
Bando Ricerca Finalizzata Ministero della Salute (2011/2012 PE-2011-02347028)	University of Chieti-Pescara	2011	Dual ErbB-3 and PI3K/AKT pathway inhibition as a novel approach to targeting cancer	Collaborator	304.000,00	https://www.unich.it/sites/default/files/2017-0728-finanziati-ministeriali.pdf

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: MINNITI
First Name: ANTONINA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Research Collaborator
Nationality: italiana
Date of birth: 09/10/1987

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Catanzaro

Official H index (Scopus or Web of Science): 15.0

Scopus Author Id:55622497200

ORCID ID:0000-0002-1152-0322

RESEARCH ID:AAB-8591-2019

Contact address

Current organisation name: Regione Lombardia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

Street: Piazza Cardinal Ferrari 1

Postcode / Cedex: 20122

Town: Milano

Phone:+393205742254



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Sapienza University of Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree thesis "Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's Syndrome"	2006	2012
Sapienza University of Rome	Specialization / Specializzazione	Immunology with specific topic on "autophagy in lymphocytes circulating and infiltrating Sjogren's syndrome minor salivary glands"	2013	2018

Personal Statement:

Rheumatologist specialized in the diagnosis and treatment of rheumatic diseases with considerable experience in the diagnosis and treatment of systemic sclerosis. As a rheumatologist involved in the Institute's Scleroderma Clinic, Dr Antonina Minniti will be responsible for patient selection, sampling, and clinical data collection.

Positions and honors



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Regione Lombardia, ASST Gaetano Pini-CTO	Clinical Rheumatology	Milano, Italy	First level Medical Doctor	2020	2032
Regione Lombardia, ASST Gaetano Pini-CTO	Rheumatology Day Hospital, Scleroderma Unit and Sjogren Clinic	Milano, Italy	Rheumatology scholarship	2019	2020
Sapienza University of Rome	Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Rheumatology Clinic	Roma, Italy	Rheumatology Resident	2013	2018

Other awards and honors

Winner of "Un premio per la Vita 2013" A.N.I.Ma.S.S. ONLUS for medical degree thesis entitled "Pregnancy and foetal outcome in women with Sjögren's syndrome".

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40



Last Name: LOIACONO	Last name at birth:
First Name: FERDINANDO	Gender: M
Title: Research Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: ITALIANA	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 16/05/1989	Place of Birth: SCILLA
Official H index (Scopus or Web of Science): 9.0	
Scopus Author Id: 55611833400	ORCID ID: 0000-0002-6052-8558 RESEARCH ID: IAQ-7681-2023
Contact address	
Current organisation name: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento Cardio-toraco-vascolare, UOC Cardiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	
Street: VIA FRANCESCO SFORZA 35	
Postcode / Cedex: 20122	Town: MILANO
Phone: +393405227004	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Firenze	Specialization / Specializzazione	II level Academic Master (Clinical Competence in Cardiology Intensive Care)	2019	2019
Università degli Studi di Siena	Specialization / Specializzazione	Cardiology	2014	2018
Università VitaSalute San Raffaele di Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	School of Medicine	2007	2013

Personal Statement:

MD, cardiologist, with previous experience in different tertiary centers on left heart disease. He is trained on speckle tracking analysis. Dr Loiaco is now focused on myocardial injury as origin of acute and chronic heart failure. He is involved in the clinical and research activity of the Working Group on Cardiopulmonary Diseases, with particular interest on left heart dysfunction. His role in the project will guarantee high quality in the assessment of patients and in data collection.

Positions and honors



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Cardiology	Milano (MI)	Consultant Cardiologist	2023	2026
Humanitas University	Open faculty	Pieve Emanuele (MI)	Adjunct Clinical Professor	2020	2022
IRCCS Humanitas Research Hospital	Clinical and Invasive Cardiology	Rozzano (MI)	Consultant Cardiologist	2019	2022
ASST Papa Giovanni XXIII	Cardiology	Bergamo (BG)	Consultant Cardiologist	2019	2019

Other awards and honors

na

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

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

Last Name: RABOTTINI	Last name at birth:
First Name: ALBERTO	Gender: M
Title: Research Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 29/04/1997	Place of Birth: chieti
Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0	
Scopus Author Id: 58055284500	ORCID ID: 0009-0000-0247-649X RESEARCH ID: HLF-1256-2023
Contact address	

Current organisation name: Regione Abruzzo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

Street: via luigi polacchi 11

Postcode / Cedex: 66100 **Town:** chieti

Phone:+393935068194 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of studies "Gabriele D'Annunzio" in Chieti	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biomedical Laboratory Techniques	2017	2021

Personal Statement:

Dr. Alberto Rabottini graduated in Biomedical Laboratory Techniques from the 'Gabriele D'Annunzio' University of Chieti in November 2021, with a thesis entitled 'Effect of purine compounds on adipogenic differentiation of human adipose-derived multipotent stromal cells'. In this project she will be involved in metabolomics studies.

Positions and honors



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara	Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria	Chieti, Italy	Postgraduate fellow	2022	2023

Other awards and honors

na

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico		Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

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



Last Name: Valentinuzzi	Last name at birth:
First Name: Silvia	Gender: F
Title: Research Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 30/06/1993	Place of Birth: Venezia
Official H index (Scopus or Web of Science): 4.0	
Scopus Author Id: 57216460020	ORCID ID: 0000-0002-1561-3542 RESEARCH ID: ECX-6607-2022
Contact address	
Current organisation name: Regione Abruzzo	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara	
Street: Via Luigi Polacchi 11	
Postcode / Cedex: 66100	Town: Chieti
Phone: +393478627455	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of G. d'Annunzio of Chieti-Pescara	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pharmaceutical Chemistry and Technology	2013	2018
University of G. d'Annunzio of Chieti-Pescara	PhD	Metabolomics strategies by mass spectrometry for insights into inherited metabolic disorders in the newborn screening scenario	2019	2023

Personal Statement:

Dr. Silvia Valentinuzzi will be involved in liquid chromatography (LC) coupled to high resolution mass spectrometry (HR-MS) analysis through proteomics and metabolomics approaches; data processing and integration on bioinformatic platforms for qualitative and quantitative purposes; functional analysis.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico		Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco	



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of G. d'Annunzio of Chieti-Pescara	Analytical Biochemistry & Proteomics research unit	Chieti, Italy	Postdoctoral fellow	2023	2024
University of G. d'Annunzio of Chieti-Pescara	Analytical Biochemistry & Proteomics research unit	Chieti, Italy	PhD student	2019	2023
University of G. d'Annunzio of Chieti-Pescara	Pathology Lab	Chieti, Italy	Predoctoral fellow	2019	2019

Other awards and honors

2022: Early Career Researcher Award at ItPA XVI Italian Proteomics Association Annual Meeting in partnership with Hellenic Proteomics Society and Serbian Proteomics Association "Proteomics and Metabolomics for Public Health"



2021: Best poster winner at ItPA XV International Annual Meeting joint with Hellenic and Serbian Proteomic Societies "Proteomics and metabolomics for personalized medicine"

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



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

2.17 Expertise Research Collaborators



Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Turco Maria Caterina	BAG3 is a novel serum biomarker for pancreatic adenocarcinomas	Letter with Data	1178-1180	108	2013	10.1038/ajg.2013.128	23821002	26	L
MINNITI ANTONINA	Interleukin 18: A biomarker for differential diagnosis between adult-onset still's disease and sepsis	Article	1118-1123	41	2014	10.3899/jrheum.130575	24786926	60	O
De Marco Margot	BAG3 protein in advanced-stage heart failure	Letter with Data	673-675	2	2014	10.1016/j.jchf.2014.05.012	25262365	14	F
Turco Maria Caterina	A novel MIR-371a-5p-mediated pathway, leading to BAG3 upregulation in cardiomyocytes in response to epinephrine, is lost in Takotsubo cardiomyopathy	Article	NOT_FOUNDED	6	2015	10.1038/cddis.2015.280	26512958	36	O
Turco Maria Caterina	BAG3 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma growth by activating stromal macrophages	Article	NOT_FOUNDED	6	2015	10.1038/ncomms9695	26522614	68	L
Turco Maria Caterina	Analysis of BAG3 plasma concentrations in patients with acutely decompensated heart failure	Article	73-78	445	2015	10.1016/j.cca.2015.02.048	25753466	15	L
MINNITI ANTONINA	Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: Results of a large multicentre study	Article	36-41	44	2015	10.3109/03009742.2014.923931	25268749	41	O
MINNITI ANTONINA	International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management	Review	911-924	16	2017	10.1016/j.autrev.2017.07.012	28705780	105	O

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari	
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico		Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Del Papa Nicoletta	Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis	Article	53-58	52	2017	10.1038/bmt.2016.211	27548467	43	F
Del Papa Nicoletta	The Role of endothelial progenitors in the repair of vascular damage in systemic sclerosis	Review	NOT_FOUND	9	2018	10.3389/fimmu.2018.01383	NOT_FOUND	34	F
Del Papa Nicoletta	Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of Systemic sclerosis	Review	NOT_FOUND	9	2018	10.3389/fimmu.2018.02390	30386340	32	F
Turco Maria Caterina	Combined effect of anti-BAG3 and anti-PD-1 treatment on macrophage infiltrate, CD8 + T cell number and tumour growth in pancreatic cancer	Letter with Data	780-782	67	2018	10.1136/gutjnl-2017-314225	28801350	26	C
De Marco Margot	Evaluation of BAG3 levels in healthy subjects, hypertensive patients, and hypertensive diabetic patients	Article	1791-1795	233	2018	10.1002/jcp.26093	28696030	7	O
SALA GIANLUCA	Secreted Gal-3BP is a novel promising target for non-internalizing Antibody ζ Drug Conjugates	Article	176-184	294	2019	10.1016/j.jconrel.2018.12.018	30553852	19	C
LOIACONO FERDINANDO	Validation of a new score for outcome prediction in patients with heart failure with reduced ejection fraction	Article	191-199	67	2019	10.23736/S0026-4725.19.04823-0	30919603	4	F
LOIACONO FERDINANDO	The analysis of left atrial function predicts the severity of functional impairment in chronic heart failure: The FLASH multicenter study	Article	87-91	286	2019	10.1016/j.ijcard.2019.03.063	30955880	19	O
GHERBESI ELISA	Left atrial function in elite athletes: A meta-analysis of two-dimensional speckle tracking echocardiographic studies	Article	579-587	42	2019	10.1002/clc.23180	30907013	25	O
De Marco Margot	Development of an anti-BAG3 humanized antibody for treatment of pancreatic cancer	Article	1388-1399	13	2019	10.1002/1878-0261.12492	30973679	12	F
De Marco Margot	CAF-Derived IL6 and GM-CSF Cooperate to Induce M2-like TAMs ζ Letter	Letter with Data	892-893	25	2019	10.1158/1078-0432.CCR-18-2455	30647085	8	F

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco



Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Del Papa Nicoletta	Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: Results of a monocentric randomized controlled study	Article	NOT_FOUND	21	2019	10.1186/s13075-018-1792-8	30616671	37	F
Del Papa Nicoletta	Novel COReNaVirus Disease 2019 (COVID-19) epidemic: What are the risks for systemic sclerosis patients?	Letter without Data	NOT_FOUND	19	2020	10.1016/j.autrev.2020.102558	32380317	15	F
De Marco Margot	BAG3 in Tumor Resistance to Therapy	Review	985-988	6	2020	10.1016/j.lreca.2020.07.001	32718905	9	F
MINNITI ANTONINA	Taking care of systemic sclerosis patients during COVID-19 pandemic: rethink the clinical activity	Article	2063-2065	39	2020	10.1007/s10067-020-05191-4	32462423	5	F
Valentinuzzi Silvia	A false-positive case of methylmalonic aciduria by tandem mass spectrometry newborn screening dependent on maternal malnutrition in pregnancy	Article	NOT_FOUND	17	2020	10.3390/ijerph17103601	32443888	11	O
LOIACONO FERDINANDO	Lung ultrasound-guided therapy reduces acute decompensation events in chronic heart failure	Article	1934-1939	106	2020	10.1136/heartjnl-2019-316429	32571960	26	O
SALA GIANLUCA	Targeting vesicular Igals3bp by an antibody-drug conjugate as novel therapeutic strategy for neuroblastoma	Article	1-18	12	2020	10.3390/cancers12102989	NOT_FOUND	8	L
SALA GIANLUCA	HER3 targeting with an antibody-drug conjugate bypasses resistance to anti-HER2 therapies	Article	NOT_FOUND	12	2020	10.15252/emmm.201911498	32329582	24	C
Valentinuzzi Silvia	Contribution of metabolomics to multiple sclerosis diagnosis, prognosis and treatment	Review	NOT_FOUND	22	2021	10.3390/ijms222011112	34681773	2	O
Valentinuzzi Silvia	Chronic oleoylethanolamide treatment decreases hepatic triacylglycerol level in rat liver by a ppar γ /srebp-mediated suppression of fatty acid and triacylglycerol synthesis	Article	1-19	13	2021	10.3390/nu13020394	33513874	10	O
Valentinuzzi Silvia	Analytical evaluation of the ideal strategy for high-throughput flow injection analysis by tandem mass spectrometry in routine newborn screening	Article	NOT_FOUND	11	2021	10.3390/metabo11080473	NOT_FOUND	4	O

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SALA GIANLUCA	MYC regulates metabolism through vesicular transfer of glycolytic kinases	Article	210276	11	2021	10.1098/rsob.210276	34847775	3	O
MINNITI ANTONINA	Cellular-Based Therapies in Systemic Sclerosis: From Hematopoietic Stem Cell Transplant to Innovative Approaches	Review	3346	11	2022	10.3390/cells11213346	36359742	1	F
GHERBESI ELISA	Is myocardial strain an early marker of systolic dysfunction in obstructive sleep apnoea? Findings from a meta-analysis of echocardiographic studies	Article	1461-1468	40	2022	10.1097/HJH.00000000000003199	35881447	0	O
LOIACONO FERDINANDO	Prognostic value of tricuspid regurgitation	Review	76	23	2022	10.31083/j.rcm2302076	35229567	1	O
GHERBESI ELISA	Unmasking left ventricular systolic dysfunction in masked hypertension: looking at myocardial strain. A review and meta-analysis	Article	344-350	41	2023	10.1097/HJH.00000000000003339	36583359	0	O
SALA GIANLUCA	Lysosomal lipid switch sensitises to nutrient deprivation and mTOR targeting in pancreatic cancer	Article	360-371	72	2023	10.1136/gutjnl-2021-325117	35623884	2	O
LOIACONO FERDINANDO	Atrial arrhythmias and heart failure: A "modern view" of an old paradox	Article	395-408	46	2023	10.1111/pace.14697	36949598	0	O
GHERBESI ELISA	Early Left Ventricular Dysfunction and Non-Dipping: When Ejection Fraction is Not Enough. A Meta-Analysis of Speckle tracking Echocardiography Studies	Article	109-119	36	2023	10.1093/ajh/hpac110	36169398	0	O
GHERBESI ELISA	SGLT2-i prevent left ventricular dysfunction induced by anthracycline in mouse model: A systematic-review and meta-analysis	Article in press	-	-	2023	10.1016/j.vph.2023.107171	37061151	0	O
Valentinuzzi Silvia	Targeted metabolomics detects a putatively diagnostic signature in plasma and dried blood spots from head and neck paraganglioma patients	Article	10	12	2023	10.1038/s41389-023-00456-4	36841802	0	F
RABOTTINI ALBERTO	Iron Dyshomeostasis in COVID-19: Biomarkers Reveal a Functional Link to 5-Lipoxygenase Activation	Article	15	24	2023	10.3390/ijms24010015	36613462	0	O



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

** Autocertificated

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

3 - Ethics

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

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

☒



4 - Call-specific questions

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

5 – Description Project

Summary description

Atrial myopathy (AM) is characterized by significant morphofunctional changes of the LA able to induce clinically relevant manifestations. AM has been described properly in LHD, other than metabolic disorders and chronic systemic inflammatory

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

autoimmune diseases as systemic sclerosis (SSc), and iatrogenic myocarditis as anthracycline (AC)-related cardiomyopathy (ARCD), all conditions characterized by atrial fibrosis. Our results show that cardiac fibrosis is stimulated by BAG3 protein released by stressed cardiomyocytes. We will evaluate BAG3 levels in a) SSc patients; b) oncologic patients treated with AC; c) TGF- β 1-overexpressing mice and AC-treated mice. In the same patterns of human and animal models, we will investigate, by proteomic and metabolomic approaches, other possible biomarkers that could correlate with myocyte injury and fibrosis. Results will be related to the imaging detection of AM and the clinical outcomes.

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



Atrial myopathy (AM) refers to any atrial alternation (fibrosis, dilatation, abnormal contractility) potentially able to produce clinical manifestations (Shen, 2019). AM can complicate SSc course, marking a poor prognosis (Packer 2020); preliminary, unpublished data of UO Milan show for AM a 20% prevalence in 200 SSc patients presenting unspecific symptoms. Anthracycline (AC) cardiotoxicity is well known (Larsen, 2023). In a study of 100 AC- treated breast cancer patients, LA contractile function was shown to be significantly reduced in 20.8% of the patients (Timóteo, 2019). In addition, our metanalysis on 997 AC- receiving patients from 10 studies shows a detrimental effect of AC therapy on atrial functions in 343 patients (preliminary data: Faggiano, 2023).

Specific biomarkers could allow AM diagnosis in its early stages. Presently, although levels of some molecules as BNP, NT-proBNP, troponins, GDF-15 and other inflammation or hypercoagulability markers, may be raised in patients with AM, they are rather related to the late consequences of AM, such as thromboembolism and stroke (Shen 2019; Packer 2020; Li 2022).

Our preliminary data show an involvement of BAG3 in cardiac fibrosis. BAG3 is therefore a potential biomarker of AM and, being involved in the process of fibrosis development, might characterize early AM stages. To identify other biomarkers we propose an -omics approach, that is making important contributions in the study of cardiovascular diseases (Evans, 2022)

Description and distribution of activities of each operating unit

Although the pathogenic mechanisms of AM have not yet been fully defined, the fundamental role that fibrosis plays in it is well established (Shen 2019). Our aim will be to investigate biomarkers involved in the early development of cardiac fibrosis in different human and experimental conditions. Growing evidence attributes to the BAG3 protein a relevant role in heart pathophysiology (Turco 2023). BAG3 is a protein that interacts with several partners to modulate their activities, regulating different cell pathways. We found that, in addition to its intracellular localisation, BAG3 is also secreted by some cell types (Rosati 2015, Marzullo 2020, De Marco 2020). We have now found that BAG3 is released by stressed cardiomyocytes and stimulates collagen production by heart fibroblasts (see Figure 2). Consistent with the role of BAG3 in fibrosis, we detected high serum levels of BAG3 in patients suffering from SSc, a disease whose main feature is fibrosis (see Figure 3). Some patients with very high serum BAG3 levels had received a diagnosis of AM, suggesting that serum BAG3 levels may be particularly elevated during the onset of cardiac fibrosis. We therefore plan to evaluate BAG3 levels in a cohort of SSc patients with and without AM, and in a cohort of AC-treated patients affected by AM in comparison with age-matched healthy donors. In addition, we will evaluate whether the increase in BAG3 levels could be predictive of development of AM earlier than the echocardiographic diagnosis and linked to the outcome. We will also examine the linear correlation of BAG3 levels with various biomarkers related to myocyte injury, oxidative stress, inflammation, and fibrosis (BNP, NT-proBNP, troponins, CRP, IL-6). SSc serum samples, and clinical data will be provided by the Scleroderma Clinic at the G. Pini Hospital (from here abbreviated in UO Milano 2). Oncological patients will be recruited at the Cardiology Division of the Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico of Milan (UO Milano 1) on the occasion of the cardiovascular risk assessment prior to AC treatment. The 2-D echocardiography and the speckle tracking analysis of the left atrium will be performed by experienced cardiologists at the UO Milano 1. BAG3 ELISA tests will be performed and evaluated by the University of Salerno unit (UO Salerno). In an approach parallel to the investigation of BAG3, we will aim to identify novel early biomarkers of AM. We will use a proteomic and metabolomics approach to identify biomarkers specifically expressed in the serum samples of SSc and AC-treated patients affected by AM in comparison with serum samples from age- matched healthy donors. These experiments will be performed by the University of Chieti-Pescara Unit

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

(UO Chieti). We will also apply the proteomic and metabolomics approach to the study of mouse models characterized by AM, i.e mice that overexpress TGF- β 1 and AC-treated mice (Verheule 2004, Podyacheva 2021), compared to untreated animals; models that will be set by the UO Salerno. The levels of the identified molecules will be correlated with heart fibrosis, evaluated by histological analysis of heart tissues. In the same animal model, we will verify blood BAG3 levels in correlation with the development of AM. The presence and levels of biomarkers specifically detected in the serum of animal models will be investigated also in serum samples from the AC- treated and the SSc patients described above.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Evaluation of BAG3 protein as an early biomarker of atrial myopathy.

Preliminary experiments in our laboratories showed that BAG3 protein is released by cardiomyocytes subjected to stretching stress, and that BAG3 stimulates collagen production by ventricular fibroblasts (see Figure 2). In agreement with these results, we also found that a BAG3- blocking monoclonal antibody contrasts the development of cardiac fibrosis in an animal model, i.e. mice subjected to cardiac transmural cryoinjury (not shown). Furthermore, we detected a role of BAG3 in fibrosis also in a non cardiac disease, i.e. pancreatic cancer (Iorio 2019). Therefore there is solid evidence that BAG3 participates in the fibrotic process shared by different diseases.

Since fibrosis is the basis of AM pathogenesis, it can be expected that BAG3, released by cardiomyocytes subjected to stress (Figure 2) during the fibrotic process, could be found in the blood of patients even at an early stage in AM establishment. Therefore, we will evaluate if BAG3 is present in blood during the cardiac fibrosis development that produces AM. The disease models in which we will carry out this study is SSc, since the patients are carefully followed over time by monitoring heart involvement, including the possible onset of AM (Packer 2020), and (AC)-treated oncological patients

The serum levels of BAG3 will be analyzed in patients at the time of AM diagnosis and then compared with serum samples collected before, during previous follow-up evaluations. The UO Milano 2 has a bank of serum samples taken from SSc patients during their follow-up, including the heart follow-up performed by the UO Milano 1. In the same samples it will be evaluated the presence and the over time changes of other cardiac biomarkers including NT-proBNP and troponins.

Specific aim 2

Identification of novel early biomarkers of AM in the serum of patients affected by SSc and AC-treated patients.



Novel markers of AM can be identified by proteomic and metabolomic approaches. These will be applied to serum samples from SSc and AC-treated patients, from, respectively, the UO Milano 2 and the UO Milano 1.

The main purpose of the proteomics phase will be to photograph in qualitative and quantitative terms the protein content of each condition studied and to compare the phenotype between them.

To understand the molecular changes involved in the pathogenesis of AM, label-free proteomics will be employed to identify and quantitate the protein profiles of SSc and AC-treated patients. Proteins extracted from serum will be digested and processed by UPLC-MS/MS. Raw Mass Spectrometry data files will be searched against UniProt human reference database for peptide and protein recognition. Intensity-based absolute quantification values will be used for quantification of protein expression using Perseus software. This pipeline will yield lists of proteins of each studied condition. The protein expression levels will be validated in the other step of the project and they will be integrated with the other molecules (metabolites and transcripts) to obtain a more complete picture of the disease.

Mass spectrometry (MS)-based metabolomic is a well-recognized innovative diagnostic tool that holds the potential for a great clinical impact. Here, in the discovery phase, we will apply an untargeted metabolomics strategy with the aim to reveal differences in the metabolic profiles of the target populations. By untargeted metabolomics, metabolite extracts will be infused into the mass spectrometer by liquid chromatography, followed by identification and quantification of analyte species based on accurately determined masses and/or specific tandem mass analysis.

Proteomics and Metabolomics data will be integrated by Ingenuity Pathway Analysis tool for functional investigations.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Specific aim 3

Identification of novel early biomarkers of AM in the animal models, i.e. mouse models that overexpress TGF- β 1 (transgenic model created by Charles River Laboratories) and AC-treated mice, and further validation in serum samples of AC-treated patients and of SSc patients.



The search for biomarkers in animal models of AM has the advantage of avoiding bias due to specific features of the pathologies, such as SSc and cancer, in which AM develops. Therefore, in parallel with proteomic and metabolomic studies on sera from SSc or AC-treated cancer patients, we will follow the same approach in two animal models, i.e AC-treated mice and TGF- β 1 overexpressing mice. The presence of the identified molecules will then be validated in patients' serum samples.

Experimental design aim 1

Although cardiovascular (CV) biomarkers and advanced echocardiography analysis can help to detect myocardial damage (MD) together with the clinical assessment in different diseases complicated by AM, a more specific marker of cardiac fibrosis is far to be validated. We aim to explore the levels of serum BAG3 in patients with AM diagnosis compared to those without.

AM diagnosis will be made according to the reduction of LA performance assessed through the speckle-tracking echocardiography (STE) (i.e. reduced values of reservoir-LA strain, LAS-R). For this purpose, SSc patients and AC-treated oncological patients will be recruited and assessed. In addition, we will evaluate the correlation between BAG3 levels and changes in instrumental and clinical parameters. Based on the SSc cardiorespiratory screening program active at UO Milano 1, so far, we studied 250 selected patients suffering from SSc in regular follow-up. Among this selected population, at the end of a comprehensive clinical assessment, about 34% of patients received a diagnosis of left heart dysfunction (LHD) of which about 41% (14% of total) had a specific form of scleroderma cardiomyopathy (SSc-CMP). SSc-CMP is a clinical picture characterized by arrhythmias and symptoms (dyspnea or fatigue), functional changes at echocardiography and/or cardiac RMI, elevation in biomarkers (NT-proBNP, troponins (Tn)) and functional and hemodynamic adaptation. According to LHD clinical rule out, exercise cardiopulmonary testing (CPET) is usually performed by our team since its ability to unmask functional maladaptation that occurs even in early stages of disease (Ho JE 2019; Nadruz W 2017; Santaniello 2019). In selected cases of suspected SSc-CMP or hemodynamic impairment (e.g. pulmonary hypertension, subclinical LHD) patients undergo right heart catheterization (RHC) at rest and during exercise.(Lanzarone E 2023) For that aim, we will perform BAG3 serum level in the SSc cohort comparing patients having or not AM. We will proceed prospectively, enrolling patients from UO Milano 1 and UO Milano 2. UO Milano 1 is a reference center for CV diseases in SSc and can assess 70 new patients/year. UO Milano 2 regularly follows 790 SSc patients and has active collaboration with UO Milano 1, sharing nowadays about 80 alive patients. SSc patients will undergo a clinical assessment, ECG, blood sample analysis, STE, and CPET. When clinically indicated, the RHC at rest or during exercise will be performed to confirm MD. Blood sampling for BAG3 serum levels measurement will be done at that time.

AC-treated oncological patients will be assessed and enrolled at the UO Milano 1, cardiac reference center for the onco-hematological diseases tertiary center and for the breast-cancer unit in the same institution. According to the current practical guidelines, in candidates to AC treatment, besides general characteristics and clinical history, ECG, echocardiography, NT-proBNP and Tn are usually performed to stratify the risk of ARCD. To date, ARCD is defined by symptoms, arrhythmias, ECG changes and bio-humoral activity.(Lyon AR 2022) STE is a validated technique to detect early cardiac dysfunction induced by AC (Gu J 2023) and to prevent late stage of heart failure (Wang B 2020). A study published in childhood cancer survivors showed decreased functional capacity, suggesting the role of CPET also in revealing subclinical cardiac dysfunction in AC exposition (Wolf, 2020). According to clinical practice, UO Milano 1 will assess candidates to AC treatment through a clinical assessment, ECG, blood sample analysis, STE, and CPET. Then, AC-treated patients will be reassessed through echocardiography according to guidelines: at 3rd, 6th and 12th month for all recruited patients and every 2 cycles of AC infusion in high-risk patients (Lyon, 2022). Blood sampling for BAG3 serum levels measurement will be done at baseline (T0), and during the follow-up. RHC does not add clinical significance in these patients.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Experimental design aim 2

To identify novel biomarkers of AM in the sera of patients affected by SSc and AC-treated patients, an approach of shotgun proteomics will be employed. Precisely, the top 20 highly abundant proteins in serum will be depleted from samples using the ProteoPrep® 20 Plasma Immunodepletion kit. After depletion, the remaining proteins will undergo precipitation by cold methanol and be resuspended in ammonium bicarbonate. Filter-aided sample preparation (FASP) digestion protocol will be performed on the extracted proteins. For the shotgun proteomics analysis each sample will be analyzed in triplicate by Liquid Chromatography coupled to Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) using a Dionex UltiMate 3000 RSLCnano System coupled to an Orbitrap Fusion Tribrid mass spectrometer. The mass spectrometer, providing a 240,000 resolution in full scan mode throughout the mass range, will be equipped with a nanoESI spray source and will operate in positive ion polarity using higher-energy collision dissociation (HCD) fragmentation for MS/MS mode. Raw data will be processed using the Andromeda peptide search engine in Max-Quant against the UniProt FASTA database UP000005640 (taxonomy Homo Sapiens, 20,600 genes \simeq 78,120 proteins) supplemented with contaminants and containing forward and reverse sequences. Intensity based absolute quantification (IBAQ) will be used to quantify protein abundance in each sample. Statistical analysis will be performed with Perseus. The minimum number of valid values accepted will be set at 2 in at least 1 group to simultaneously evaluate differential proteins and the presence and absence of proteins between different conditions. The univariate statistical analysis will be conducted with a p-value threshold of 0.05. STRING database will be used to highlight physical and functional interactions between the identified proteins in each condition. Proteins and their ratios will be uploaded for \simeq Core Analysis \simeq through Ingenuity Pathway Analysis. In this way, it is possible to identify the metabolic pathways and the secondary genes/proteins inhibited (z-score \simeq -2.00) and/or activated (z-score \simeq 2.00) for a specific phenotype and consequently classify potential effectors molecules and/or a pharmacological target.

In parallel, a strategy based on untargeted metabolomics will be employed to support biomarker discovery. Precisely, 200 μ L of plasma/serum will undergo protein precipitation with 3 volumes of cold methanol. After centrifugation, supernatants will be further extracted with ACN/H₂O, dried under nitrogen, and stored at -80°C prior to analysis. Final resuspension will be made with 2 volumes of a mixture of mobile phases. For the LC-MS/MS analysis, 5 μ L of the extracted metabolites will be analyzed in triplicate using a Vanquish UHPLC System coupled to an Orbitrap Exploris 120 mass spectrometer, exploiting the Deep Scan AcquireX data dependent acquisition tool. Metabolites will be separated either on an Accucore \simeq C18 (2.1 mm ϕ I.D., 150 mm L., 2.6 μ m ϕ ps) HPLC column or an Accucore \simeq 150 Amide HILIC (2.1 mm ϕ I.D., 100 mm L., 2.6 μ m ϕ ps) HPLC column. The mass spectrometer, providing a 60,000 resolution in full scan mode throughout the mass range, will be equipped with a H-ESI spray source. Raw data will be processed using ChemSpider and mzCloud to search databases of MS1 and fragmentation scans, respectively, in Compound Discoverer. A mass tolerance of 5 ppm will be set for feature matching and the log2 fold change will be used to compare the differential abundance of compounds in each sample. Functional enrichment GO will be performed on MetaboAnalyst for the annotated compounds. Metabolites and their ratios will be uploaded for \simeq Core Analysis \simeq on IPA to identify upstream regulators and meaningful pathways. Finally, the annotated proteins and metabolites will be processed together on IPA for a more comprehensive analysis.



Experimental design aim 3

The benefit of looking for biomarkers in animal models of AM is that bias resulting from particular traits of the diseases in which it develops can be avoided.

FIRST MICE MODEL

An experimental paradigm that closely resembles the clinical signs of anthracycline cardiotoxicity is the chronic injection of doxorubicin into mice (Tan et al. 2022).

In this model, 34 C57BL/6 female mice, aged 10 weeks old, will be administered either with saline (17 mice) or doxorubicin hydrochloride (17 mice) by six intraperitoneal injections (4 μ g/kg, cumulative dose 24 μ g/kg) 3 times a week for 2 weeks (Gioffr  et al., 2019). The cardiac function will be monitored by echocardiography with a VEVO 2100 imaging system (VisualSonics), at baseline, at the end of treatment, then 2 and 4 weeks after the last administration of doxorubicin. After the last ultrasound, the animals will be sacrificed.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

After the treatment is complete, a first blood sample will be collected. The time of sacrifice will see the drawing of further blood samples. The heart will be removed at the conclusion of the experiment for fibrosis histology and immunohistochemical investigation.

SECOND MICE MODEL

For the purpose of analyzing an animal model to mimic AM in SSc patients, we will use MHC-TGFcys33ser transgenic mice that have elevated levels of active transforming growth factor (TGF)- β 1 in the myocardium. Previous studies have indeed shown that during aging these animals develop atrial, but not ventricular, fibrosis (Nakajima et al., 2000).

Transgenic mice (TX) will be generated from the Charles River according to the methods reported by Prof. Field's group (Nakajima et al., 2000). For this purpose we will use FVB strain, 17 TX and 17 wild-type (WT). Until they reach the age of 40 weeks, when they will be sacrificed, they will be housed in our Animal facility starting at the age of 12 weeks. Two blood samples will be taken during the housing period. A third blood sample will be taken at the time of sacrifice. At the end of the experiment, the heart will be collected for histological and immunohistochemical analysis of fibrosis.

In both experiments, blood samples will be drawn and centrifuged right away to separate the serum. It will then be used for proteomic and metabolomic analysis. We will employ the same strategy outlined in Experimental Design Aim 2 to find novel biomarkers in the two animal models mentioned.

Picture to support preliminary data

Figures.pdf

Hypothesis and significance



The prevalence of primary cardiac involvement in SSc is difficult to determine, as it can manifest as myocardial damage, fibrosis of the conduction system, pericardial and valvular disease. When clinically manifested, cardiac involvement is thought to be an indicator of a poor prognosis: quality of life decreases, mortality rises and health care costs increase. The ARCD is a toxic injury of myocardium potentially manifested in cancer patients treated with high-dose of AC. The risk of developing ARCD is directly correlated with the cumulative dose of the drug (from 1.3% with 300 mg/m² to 8.7% with 600 mg/m²). ARCD significantly impacts on prognosis, even once cancer is treated. For that reason, there is a clinical need to detect patients at risk to develop ARCD or, in case, to early diagnose ARCD. Echocardiography and CMR are sensitive techniques for earlier detection of myocardial dysfunction or injury. Concomitant screening for biological markers may be beneficial. NT-proBNP, commonly known to be a marker of heart failure, can be measured in clinical practice for assessing an unspecified cardiovascular involvement. However, a number of non-cardiac conditions may increase the level of natriuretic peptides, such as older age, female gender, weight loss, renal dysfunction. Other biomarkers that have been investigated together with NT-proBNP to evaluate a subclinical cardiac damage (troponin, ischaemia modified albumin, high-sensitivity C-reactive protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate) did not show neither univocal significance in different clinical settings of heart involvement or predictive value.

The discovery of novel biomarkers will provide new insights into the pathophysiology of AM, but it is also crucial for clinical management of patients with AM since an early, even pre-symptomatic, intervention could prevent negative events or ameliorate prognosis.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

- PROJECT COORDINATION: At the beginning of the research activities, a detailed project plan will be drafted and shared with all participant's units. The management plan will include a program of online monthly meetings to discuss research findings, problem-solving strategies, and other general topics. Meetings will also be held with administrative personnel on a regular basis to discuss administrative, financial, and legal issues. The project PI will share annual activity reports and cost statements. The project PI will also be responsible for posting information on the research project, the planned activities and scientific events participation on a dedicated website (Weebly). The project promoted with this grant application is expected to generate at least 2 publications in international peer-reviewed journals to rapidly reach the experts in the field,

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

including potential stakeholders or partners. To share ideas with the scientific community, we plan to present oral communications and posters at international conferences. Furthermore, any result, coming from the project, that warrants a legal protection, will be discussed among the UOs_i members. We will recruit only voluntary patients aged >18 years. After the administration of an informed consent, participants will be enrolled, and biological samples (sera/plasma, fibroblasts) will be barcoded, aliquoted, and stored at -80°C until use. Each phase of patient enrollment and clinical samples management will be described and registered using ad hoc Standard Operating Procedures. Patients' clinical details (anonymized) and instrumental analysis results will be collected and shared with all UOs_is. Once anonymized, data will be entered in eCRF built on the REDCap platform hosted at the institution of UO Milano 1. REDCap is an open source secure web platform for building and managing online databases and surveys that is commonly used by study coordinator of UO Milano 1 for shared research protocol. This platform will allow secure access to the data and their analysis while preventing copying or modification, thereby ensuring complete data security. The P.I. and the study coordination commit to producing a report every 6 months.

The TNT Clinical Express vector will be used to exchange samples between UOs.

Here below, data are detailed according to aim.

- AIM1: We will consider parameters of general characteristics, clinical history (e.g.: subset of disease, type of cancer, duration of disease, CV risk factors), routine hematochemical assessment (NT-proBNP, Tn-T, inflammatory state, metabolic profile), and former/current treatment. According to current guidelines and diagnostic criteria, echocardiography measurements will be made offline on a dedicated workstation. Conventional parameters for cardiac dimensions, volumes and function will be collected. Speckle-tracking analysis will be performed on apical four- and two-chamber views and LAS-reservoir, -conduit, and -contractile will be measured.

General CV risk factors (i.e. age, arterial hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, inactivity, smoke, any previous CV disease) and the concurrent treatments will be taken into account due to their role in the increase of the MD risk in these two disease models.(Lyon AR 2022; Bissell LA 2017)

- AIM 2: Proteomics data will be deposited to the ProteomeXchange Consortium via the PRIDE partner repository, while metabolomics data will be deposited to the MetabolomeXchange repository.

- AIM 3: In the animal studies, histological and immunohistochemical determinations will be conducted on paraffin-embedded heart tissue blocks that will be serially cut and processed. The ELISA test, proteomic and metabolomic analysis will be performed on sera samples. The samples will be barcoded and stored at -80°C until use.

Statistic plan

- AIM 1: UO Milano 1 is organized to perform more than 1200 tests/year, including consultation, echocardiography and CPET.

- SSc patients presenting with symptoms and suspected myocardial involvement:

Our preliminary analysis on SSc patients shows that troponines and NT-proBNP can identify patients with the SSc-CMP from those without any myocardial involvement (respectively, n 29/145 vs n 22/145 with median Tn-T value of 17.3 ng/L vs 8 ng/L and median NT-proBNP value of 324 ng/L vs 123 ng/L, p<0.03). In the same population, among the echo-derived parameters only the reservoir left atrial strain (LAS-R) was found to be significantly lower in SSc-CMP than in SSc patients without myocardial involvement (respectively, n 29/145 vs n 22/145 with mean LAS-R of 23% vs 28%, p=0.029).



For this study the number of SSc patients to be enrolled is 144. This sample size was calculated with the G*power 3 software (X2 test= Goodness-of-fit tests: Contingency tables; alfa error prob=0.05; 1-β=0.85; Effect size w=0.25; Df=1).

Thus, considering two groups: a group of patients who will have AM and a group of patients who will not have AM. We anticipate that out of 144 enrolled patients, roughly 21/29 patients will present with AM, given our experience showing that among SSc patients presenting with symptoms and probable cardiac disease, 15-20% develop AM.

- AC-treated oncological patients:

For patients who will develop AM and patients who will not develop AM after AC treatment within 12 months, we will compare BAG3 serum levels at baseline and at the time of echocardiography examination.

The incidence of ARCD is known in a range from 5% to 10%, according to age and risk factors. A previous very large study

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

involving 2625 patients (with a mean follow-up 5.2 years), showed a 9% overall incidence of cardiotoxicity defined as reduction in left ventricular function after anthracycline treatment, and 98% of cases occurred within the first year and were asymptomatic. (Cardinale D 2015) A meta-analysis in publication by UO Milano 1 about the effects of AC on the LAS before and after AC chemotherapy showed a significant PALS worsening within a year after AC starting in a total of 343 patients (30.1% vs 26.8%, $p < 0.001$). (Faggiano ANMCO Congress 2023; Timóteo AT 2019; Chen N 2022) According to these data, the number of patients to be enrolled is 132; this sample size was calculated with the G*power 3 software (F test= Anova; alfa error prob=0.05; $1-\beta=0.85$; Effect size $f=0.25$; number of groups=2; number of measurements=2; corr among rep. measures=0,8).

- AIM 3: For each experimental model, the total number of animals required is 34, 17 for each group; this sample size was calculated with G*power 3 software (F test= Anova; alfa error prob=0.05; $1-\beta=0.80$; Effect size $f=0.5$; number of groups=2).

Statistical analysis

- AIM 1:

-- Echocardiography measurements: Echocardiography intra and inter-observer variability: both intra- ζ and inter-observer reproducibility will be assessed by calculating the difference between the LA strain values of 20 randomly selected SSc patients and 20 randomly selected AC-treated patients measured by one observer twice and by a second observer. Inter- ζ and intraobserver reproducibility will be assessed using intraclass correlation coefficients to establish and quantify the reproducibility of strain analysis. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

- SSc patients: An optimal cut-point of BAG3 will be calculated comparing the group of patients with AM and those without AM. The value will be compared and validated with the cohort reported in Figure 3 (preliminary data).

Then, the chi-square test will be performed to compare BAG3 presence in the serum of SSc patients who will have AM with the BAG3 serum levels in the group of patients who will not have AM.

A logistic regression model will allow verifying if BAG3 is detectable in relationship with LAS-R values.

- AC-treated oncological patients: the D'Agostino-Pearson test will be performed to check the normal distribution of linear variables. For normally distributed variables, we will use the one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Bonferroni test for multiple comparisons; for non-normally distributed variables normally distributed, p-values will be assessed with the non-parametric Kruskal-Wallis test followed by Dunn's test.

BAG3 levels will be tested according to value measured during clinical follow-up (T0 - T1 - T2 - T3). Moreover, BAG3 levels will be compared between the patients developing AM and the patients that remain free from myocardial injury during 12-months follow-up.

- AIM 2-3: Two-group comparisons will be performed by the student's t -test for unpaired values. Comparisons of means of equal or more than 3 groups will be performed by analysis of variance (ANOVA), and the existence of individual differences, in case of significant F-values at ANOVA, tested by Scheffé's multiple contrasts.



Timing of analysis data

As shown in the GANTT chart, enrollment will be conducted during 22 months, from M2 to M23. AC-treated patients will be recruited from M2 to M11 in order to be able to conclude the clinical 12-months follow-up at M23. As previously declared, AC-treated patients will be clinically re-assessed at M3 (T1), M6 (T2) and M12 (T3) through echocardiography and blood sampling.

SSc patients will be enrolled along the entire duration of enrollment period (from M2 to M23). The recruitment will be planned as follows: 40% of patients (58/144 pts) during the first year and 60% of patients (86/144 pts) during the second year of the study. They will be assessed once and they will not be followed-up for the study.

From M13 to M24 BAG3 levels will be analyzed in sera samples and the statistical analysis will be performed.

Proteomic and metabolomic analysis described in the AIM 2 will be performed from M6 to M23. Animal studies will be performed from M1 to M22 while ex vivo analysis will be performed from M6 to M24.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

5.6 Expected outcomes

Although the pathogenic mechanisms of AM have not yet been fully defined, the fundamental role that fibrosis plays in it is well established (Shen 2019). Although the initial pathogenetic mechanisms are distinct among different AMs, the processes resulting in self-sustaining fibrosis and organ damage are likely to be common. Growing evidence attributes to the BAG3 protein a relevant role in heart pathophysiology (Turco 2023). BAG3 is a protein that interacts with several partners to modulate their activities, regulating different cell pathways. Our aim will be to investigate biomarkers involved in the early development of cardiac fibrosis in different human and experimental conditions. Particularly, our expected outcomes will be:



- 1) Evaluation and validation of BAG3 protein as an early serum biomarker of AM. We will assess the difference in BAG3 serum level in SSc patients with or without AM and we will compare the changes of BAG3 serum level in AC-treated patients at the time of AM diagnosis with serum samples collected before, during previous follow-up evaluations. In addition, the close monitoring of heart involvement in groups of patients at risk to develop AM, can offer a further opportunity to validate the presence of increased levels of BAG3 as a useful biomarker in daily clinical practice to indicate disease progression, adoption of aggressive therapies and assessment of drug effects;
- 2) Identification of novel early biomarkers of AM in the serum of patients affected by SSc and AC-treated patients by proteomic and metabolomic approaches. To understand the molecular changes involved in the pathogenesis of AM, label-free proteomics will be employed to identify and quantitate the protein profiles of SSc and AC-treated patients. The main purpose of the proteomics phase will be to photograph in qualitative and quantitative terms the protein content of each condition studied and to compare the phenotype between them.
- 3) Identification of novel early biomarkers of AM in the animal models, i.e. mouse models that overexpress TGF- β 1 (transgenic model created by Charles River Laboratories) and AC-treated mice, and further validation in serum samples of AC-treated patients and of SSc patients.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The UO Milano 2 has a bank of serum samples taken from SSc patients at different points during their follow-up, including the time when cardiac follow-up has been performed by the UO Milano 1. In the same samples it will be evaluated the presence and the over time changes of other cardiac biomarkers including NT-proBNP and troponins. Thus, we will promptly have a starting population in which a diagnosis and its timing are known and a retrospective analysis can be done. To avoid limited recruitment at the end of the study because of any difficulties that can occur, we will verify the rhythm of enrollment: in case of significant delay for any cause (i.e.: less than 30% of patients after 6 months from the beginning of the study) we will take advantage of the six-month extension. Considering possible risk in statistical analysis, in case of negative results we will correct analysis for confounding factors (i.e.: systemic inflammation, type of disease, neoplastic activity, treatment, and comorbidities).

5.8 Significance and Innovation

AM significantly impacts on prognosis of SSc and ARCD patients. To date, the instrumental diagnosis of myocardial damage in these patients is based on left ventricular function evaluation, mainly by echocardiography and CMR. Concomitant screening for biological markers may be beneficial in evaluating a subclinical cardiac damage, however none of them shows either univocal significance in different clinical settings of heart involvement or predictive value. The discovery of novel biomarkers will provide new insights into the pathophysiology of AM, but it is also crucial for clinical management of patients with AM, since an early intervention could prevent negative events or ameliorate prognosis by directing treatment towards more precise and targeted options. We aim to determine the usefulness of the proposed biomarker in daily clinical practice to indicate heart involvement and progression, adoption of aggressive therapies and to assess drug effects.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

5.9 Bibliography

Shen MJ 2019. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.05.005
Ezeani M 2022. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.002
Maheshwari A 2023. doi: 10.7326/M22-1638
Turco MC 2023 JACC: BTS. In press
Packer M 2020. doi: 10.1161/JAHA.119.015343
Schnabel 2023. doi: 10.1093/europace/euac062
Laufer-Perl M 2021. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.02.013
Li Z 2022. doi: 10.1016/j.ejim.2022.04.019
Podyacheva, 2021. doi: 10.3389/fphar.2021.670479
Verheule 2004. doi: 10.1161/01.RES.0000129579.59664.9d
Larsen CM 2023. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.54669
Faggiano A ANMCO Conference, 2023
Timóteo AT 2019. doi: 10.1111/echo.14487
Evans PC 2022. doi: 10.1093/cvr/cvac114
Rosati A 2015. doi: 10.1038/ncomms9695
Marzullo L 2020. doi: 10.1016/j.bbagen.2020
De Marco M 2020. doi: 10.1016/j.trecan.2020.07.001
lorio V 2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2455
Ho JE 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136
Nadruz W Jr 2017. doi: 10.1161/JAHA.117.006000
Santaniello A 2020. doi: 10.1093/rheumatology/kez473
Lanzarone E 2023. doi: 10.1002/ehf2.14436
Lyon AR 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
Cardinale D 2015. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
Gu J 2023. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.09.018
Wang B 2020. doi: 10.1111/echo.14622
Chen N 2022. doi: 10.1002/clc.23813
Wolf CM 2020. doi: 10.3389/fped.2020.00123
Bissell LA 2017. doi: 10.1093/rheumatology/kew488
Tan R 2022. doi: 10.1089/ars.2021.0002
Gioffré S 2019. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.042
Nakajima H 2000. doi: 10.1161/01.res.86.5.571

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

PROJECT COORDINATION (M 1-24):

D-PC1: Project management plan, data sharing guidelines and creation of eCRF and Cloud for data storage, and kickoff meeting organization (M1).

D-PC2 and D-PC3: intermediate (M12) and final (M24) research activities and administrative reports.

AIM 1 (M 1-24):



D1.1: Collection and sharing logistics planning (M1-2);

D1.2: Patients enrollment and collection of clinical data (M2-23);

D1.3: Sera/plasma analysis (M13-24)

D1.4: Completion of statistical analyses (M22-24).

AIM 2 (M 6-24):

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vizenzi marco

D2.1: Proteomic and metabolomics approach to identify biomarkers in the serum samples (M6-24);

D2.2: Completion of statistical analyses (M22-24).

AIM 3 (M 1-24):

D3.2: Generation and characterisation of the transgenic model (M1-12);

D3.2: Conduction of animal studies and ex vivo sample collection and management (M10-22);

D3.3: Histological analysis, and proteomic and metabolomics approach to identify biomarkers specifically expressed in murine serum samples (M6-24).

Milestones 12 month

At month 12 clinical and preclinical protocols will be established and any required corrective action will be set out in the operating protocols.

Milestones 24 month

The differential study of the blood proteome and metabolome in patients with SSc-CMP and ARCD will be finished at the conclusion of the project. The analysis of serum BAG3 levels in the blood throughout the progression of AM will also be finished. We expect to generate at least 2 publications in international peer-reviewed journals to rapidly reach the experts in the field.

Gantt chart

GANTT.jpg

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available



UO Milano 1 is equipped with echocardiography (GE Vivid e95) with a dedicated work-station (Echopac v.204) for standard and STE analysis. In addition, there are two cardiorespiratory gas-exchange analyzers, a stationary system (Cosmed Quark CPET, Omnia v1.6.10.0) and a wearable metabolic system (Cosmed K5, Omnia v1.6.10.0) that allows functional assessment. A Cath Lab is available for invasive assessment (since 2016, UO Milan 1 performs more than 100 tests/year). The UO is equipped with a centrifuge (Eppendorf Centrifuge 5804 R) and a laboratory where blood samples can be processed and stored.

UO Milano2 has one of the largest and most experienced rheumatology practices in Italy. The UO is organized into disease-oriented teams to enhance collaboration, research, and patient care.

UO Salerno has fully equipped labs of Biochemistry, Molecular Biology and Cellular Biology for basic and advanced studies (-80°/-20°C/4°C refrigerators; cold rooms; incubator/warm room 37°C; sterile hood biohazard class II and CO2 incubators; facilities for microbiology; refrigerated centrifuges; gel electrophoresis equipment; ultracentrifuge; optical and inverted microscopes; fluorescence and confocal microscopes; spectrophotometer UV-VIS; absorbance and fluorescence plate readers; LightCycler® 480 II RT PCR System; NanoSight NS300, Äkta Pure 25M). The University makes available animal house facilities for in vivo experimentation.

UO Chieti is equipped with the state-of-the-art mass spectrometry technologies and methods, providing an appealing environment and know-how that exceed the normal resources of individual research programs. The Thermo Scientific Orbitrap Fusion Tribrid Mass Spectrometer is equipped with: 1) U3000 NANO RSLCNANO SYS FOR EASY-SPRAY; 2) UltiMate 3000 RSLCnano for Easy-Spray. MALDI TOF/TOF autoflex speed Bruker Daltonics equipped with ImagePrep System Device for IMAGING setup (Bruker Daltonics); GC-MS 6890N GC equipped with a 7863 series autosampler and coupled with a 5973N mass spectrometer (Agilent Technologies). UPLC-ESI Triple Quadrupole MS Xevo TQD (WATERS) UPLC-ESI. Triple Quadrupole MS Xevo TQ-S micro (WATERS). HPLC-ESI Triple Quadrupole MS (TQUATTRO Ultima Pt, Micromass-WATERS).

Subcontract

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

UO Salerno will provide a subcontract to support expenses related to performing BAG3 detection in sera by FIBROSYS s.r.l., an academic spin-off, which has in fact developed specific BAG3-based ELISA kits to help meet the diagnostic needs of cardiac adverse remodeling.

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

Aim of the study is the identification of novel early biomarkers in SSc-CMP and ARCD patients, as well as the differential analysis of their blood proteome and metabolome, to identify and develop new analytical and diagnostic tools able to unveil the onset of AM before its clinical manifestations.

The complexity of the proposed study and its multidisciplinary will need the expertise of researchers of different clinical and biomedical areas capable of dealing with the different aspects of the research on AM: rheumatologists with expertise in the field of SSc diagnosis and follow-up of visceral involvement including heart complications, cardiologists with clinical experience in managing SSc patients and high expertise in the advanced echocardiography analysis, scientists with sound experience in biochemistry and cell biology, mainly focused on the role of BAG3 in different experimental settings, and scientists with expertise in proteomic and metabolomic analyses.

The teams of researchers of the operative units of the project belonging to different Universities and research centers have already established excellent scientific collaborations and proved their ability to share know-how and resources of their facilities.

It is worth noting that clinical studies will benefit from the contribution of one of the most important Italian reference clinical centers for diagnosis and treatment of Rheumatic diseases (Department of Rheumatology, G. Pini Hospital, Milan) and of an experienced (since 2016) cardiovascular center directly involved in SSc patients' management (Cardiology Division of the Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico of Milan). Due to their proximity, a fruitful collaboration is well established and promoted by an easy sharing of patients and experience. The contribution of such a solid clinical background is a warranty prerequisite for the supply of the number of patients planned in the project, and for the reliability and statistical significance of the study outcomes. Furthermore, the well-established and multidisciplinary collaboration of the operative units of different locations will provide: 1) complementarity of expertise in different research areas; 2) continuous and interdisciplinary training through the welding of different study perspectives; 3) optimization of the exploitation of infrastructures, instruments and operational capacities also with the shared use of services for data analysis and remote communication.

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



What is already know about this topic?

AM was initially defined as LA dysfunction in the context of atrial fibrillation as an entity of morphological, functional and electrical rearrangement. During the last years some evidence on AM has been documented in other types of left heart disease, as SSc-CMP and ARCD. However, speckle tracking analysis is not widely available and although the levels of some molecules, related to inflammation, hypercoagulability or myocardial damage have been reported to be elevated in AM, their increase has been mainly related to the risk of late consequences of AM, while there is an unmet need for specific markers of the AM early stages (Shen 2019).

Details on what is already know about this topic

SSc-CMP and ARCD are diagnosed when symptoms occur, functional degradation affects quality of life and cardiac function is impaired. Standard echocardiography is a valid approach to detect both functional and morphological cardiac changes. Echocardiography screening has been demonstrated as a valid tool for early unmasking myocardial damage in AC-treated patients. Speckle-tracking analysis showed a more specific and sensible ability to detect subclinical alterations in different conditions including SSc and ARCD.

Cardiac involvement in both SSc and oncological patients determines a decline of prognosis. However, myocardial damage can be controlled and possibly reverted through a specific and effective treatment (i.e. guideline-directed medical therapy

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

for heart failure, associated with modulation or interruption of AC treatment or immunosuppressive treatment in SSc-CMP). AM is emerging as a very early marker of LHD and data in publication from UO Milano 1 confirm this evidence.

What this reasearch adds?

In this lack of data, the identification of early markers is crucial for a timely clinical management and improved prognosis of AM and its consequences. In addition, early markers of AM would allow predicting clinically manifested LHD in selected populations at risk of myocardial damage (Packer 2020, Faggiano 2023).

Details on what this reasearch adds



Our study will shed light on the validity of BAG3 protein as a serum biomarker and therapeutic target in SSc and ARDC patients with AM. We aim to determine the usefulness of the proposed biomarker in daily clinical practice to indicate disease progression, adoption of aggressive therapies and to assess drug effects. Furthermore, identifying a blood biomarker linked to specific molecular mediators, cell types and tissues of origin may help to link therapeutic targets to treatable traits in these patients. Moreover, to date the most part of pathophysiological mechanisms of inflammatory cardiomyopathy is unknown. This research can provide new insights taking into account two clinical models of left heart disease (i.e SSc-CMP and ARCD). We believe that a strong positive result from this study can disseminate new knowledge and awareness of early detectable and treatable cardiac diseases.

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

The availability of AM-specific early serum biomarkers would facilitate the diagnosis thanks to an easier tool than advanced echocardiography assessment. Screening for subclinical cardiac involvement provides an opportunity for early diagnosis and treatment, which is of essential importance for a potential AM reversibility and long-term positive outcome (Schnabel 2023).

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

Healthcare resource use is higher in patients with myocardial damage in comparison with the general population. The high outpatient costs and high number of outpatient visits, as well as the number of hospitalizations claimed in patients with AM, most likely reflect the careful monitoring of patients that is required, which includes checking symptoms, instrumental heart assessment, and known biomarker evaluation. A pressing need exists for strategies to prevent or arrest disease progression and to achieve the goal of reverse remodeling in patients with heart progressive fibrotic phenotype. Ideally, an increasing understanding of the pathogenesis of fibrosis, and the identification of validated biomarkers to predict disease progression may direct treatment towards more precise and targeted options. Highlighting the possible role of a new serological marker in the complex pathways involved in the fibrotic process could have multiple implications for both diagnosis and treatment.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

6 - Budget



Total proposed budget (Euro)				
Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	38.000,00	38.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	245.000,00	0,00	245.000,00	24,58
3a.1 Equipment (Leasing -	200.000,00	120.000,00	80.000,00	8,03
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	383.500,00	0,00	383.500,00	38,47
3c Model Costs	90.000,00	0,00	90.000,00	9,03
4 Subcontracts *	13.000,00	0,00	13.000,00	1,30
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	10.000,00	0,00	10.000,00	1,00
7 Travels	19.500,00	0,00	19.500,00	1,96
8 Publication Costs	29.000,00	0,00	29.000,00	2,91
9 Dissemination	18.000,00	0,00	18.000,00	1,81
10 Overheads *	68.870,97	0,00	68.870,97	6,91
11 Coordination Costs	40.000,00	0,00	40.000,00	4,01
Total	1.154.870,97	158.000,00	996.870,97	100,00

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



Report the Co-Funding Contributor:

Regione Abruzzo will contribute with 120k€ with funds from other granted projects and third-party proceeds will be used as cover in co-financing.

Budget Justification	
1 Staff Salary	a total of 6 months/man distributed on UO Regione Campania and UO Regione Abruzzo
2 Researchers' Contracts	UO Milano 1: of total N. 1 researcher for 2 years (40k€/year) and 1 study coordinator (extension 35k€/year) UO Milano 2: N. 1 person for 1 years (30 k€/year) Southern Unit UO Regione Abruzzo: N. 2 under 40 researchers for 2 years (25k€/year)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	UO Regione Abruzzo: Contribution in Proteomics and Gene Ontology license. Contribution in Mass Spectrometry system acquisition
3a.2 Equipment (buying)	na



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

3b Supplies	Plastic, reagents, solvents, antibodies, ex-vivo sample collection, upgrade instrumentation and update software
3c Model Costs	UO Regione Campania: animal models
4 Subcontracts	UO Regione Campania: ELISA tests
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	Cloud, related services and mantainance
7 Travels	Investigators meeting and conferences
8 Publication Costs	Expected 7 papers
9 Dissemination	Local and multi centric scientific meeting
10 Overheads	total overheads
11 Coordination Costs	UO Milano 1: Clinical express courier expenses



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Proposed total budget UO1 Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	115.000,00	0,00	115.000,00	28,71
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	180.000,00	0,00	180.000,00	44,94
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	10.000,00	0,00	10.000,00	2,50
7 Travels	7.500,00	0,00	7.500,00	1,87
8 Publication Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	3,00
9 Dissemination	8.000,00	0,00	8.000,00	2,00
10 Overheads	28.037,63	0,00	28.037,63	7,00
11 Coordination Costs	40.000,00	0,00	40.000,00	9,99
Total	400.537,63	0,00	400.537,63	100,00



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Budget Justification	
1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	N. 1 person for 2 years 40 kEUR/year + 1 extension of temporary contract 35k€/year for study coordination
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	plasticware and general reagents for sample collection; upgrade instrumentation (ergometer for functional assessment) and software update (Echopac GE software and Cosmed Omnia latest releases)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	Cloud and related services acquisition and maintainance
7 Travels	N. 4 travel to conference or meeting of the project (3 persons; 2 conference/workshop/year)
8 Publication Costs	Publication of at least 3 peer reviewed manuscripts on open access international journals
9 Dissemination	Organization of at least 4 educational event (e.g. ECM); conference fee to attend national and international meetings/conferences' (3 persons; 2 conference/workshop/year)
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	Clinical express courier expenses for biological samples exchange (i.e. blood samples, animals)



 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Proposed total budget UO2 Institution: Regione Lombardia (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	30.000,00	0,00	30.000,00	47,69
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	11.000,00	0,00	11.000,00	17,49
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.500,00	0,00	4.500,00	7,15
8 Publication Costs	9.000,00	0,00	9.000,00	14,31
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	6,36
10 Overheads	4.403,23	0,00	4.403,23	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	62.903,23	0,00	62.903,23	100,00



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Budget Justification	
1 Staff Salary	na
2 Researchers' Contracts	N. 1 person for 1 years 30 kEUR/year
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	plasticware and general reagents for sample collection
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	N. 4 travel to conference or meeting of the project (2 persons; 2 conference/workshop/year)
8 Publication Costs	Publication of at least 2 peer reviewed manuscripts on open access international journals
9 Dissemination	Organization of at least 2 educational event (e.g. ECM); conference fee to attend national and international meetings/conferences' (2 persons; 2 conference/workshop/year)
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	na



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Proposed total budget UO3 Institution: Regione Campania (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	26.000,00	26.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	166.500,00	0,00	166.500,00	55,09
3c Model Costs	90.000,00	0,00	90.000,00	29,78
4 Subcontracts	13.000,00	0,00	13.000,00	4,30
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.500,00	0,00	4.500,00	1,49
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	1,32
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	1,32
10 Overheads	20.247,31	0,00	20.247,31	6,70
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	328.247,31	26.000,00	302.247,31	100,00



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Budget Justification	
1 Staff Salary	2 months/man related to the research activity of Prof. Maria Caterina Turco; 2 months/man related to the research activity of Dr. Margot De Marco
2 Researchers' Contracts	na
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	Antibodies, recombinat proteins, chemicals, plasticwares and general reagents; ex vivo sample collection and processing
3c Model Costs	Costs for animal models
4 Subcontracts	ELISA tests
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	N. 4 travel to conference or meeting of the project (2 persons; 2 conference/workshop/year)
8 Publication Costs	Publication of at least 1 peer reviewed manuscript on open access international journals
9 Dissemination	Organization of at least 2 educational event (e.g. ECM); conference fee to attend national and international meetings/conferences' (2 persons; 2 conference/workshop/year)
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	na



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Proposed total budget UO4 Institution: Regione Abruzzo (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	12.000,00	12.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	100.000,00	0,00	100.000,00	43,26
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	200.000,00	120.000,00	80.000,00	34,60
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	26.000,00	0,00	26.000,00	11,25
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,30
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	1,73
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,87
10 Overheads	16.182,80	0,00	16.182,80	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	363.182,80	132.000,00	231.182,80	100,00

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Budget Justification	
1 Staff Salary	2 months/man related to the research activity of Prof. Gianluca Sala
2 Researchers' Contracts	N. 2 under 40 researchers for 2 years € 25 kEUR/year
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Contribution in Proteomics and Gene Ontology (Ingenuity Pathway Analysis) license. Contribution in Mass Spectrometry system acquisition
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	Filter-aided proteome preparation kit; Analytical nano-column, used for peptide separation; Antibodies for proteomic validation; Chemicals including salts buffers, fixatives, protein quantification reagents, etc; Solvents for LC-MS
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	N. 2 travel to conference or meeting of the project (1 person; 1 conference/workshop/year)
8 Publication Costs	Publication of at least 1 peer reviewed manuscript on open access international journals
9 Dissemination	Organization of at least 1 educational event at University of Chieti (e.g. ADE); conference fee to attend national and international meetings/conferences' (1 person; 1 conference/workshop/year)
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	na

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Principal Investigator Data

Cognome: vicenzi
 Nome: marco
 Genere: M
 Codice fiscale: VCNMRC80H20E514Q
 Documento: Carta d'identità, Numero: AU1051566
 Data di nascita: 20/06/1980
 Luogo di nascita: Legnano
 Provincia di nascita: MI
 Indirizzo lavorativo: via Francesco Sforza, 35
 Città: Milano
 CAP: 20122
 Provincia: MI
 Email: marco.vicenzi@gmail.com
 Altra email: marco.vicenzi@policlinico.mi.it
 Telefono: +393925743039
 Qualifica: Professore Associato in convenzione
 Struttura: UOC di Cardiologia
 Istituzione: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:
 Nome istituzione SSN: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
 Tipo contratto: Professore Associato distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378342	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione Ca'Granda - Ospedale Maggiore Policlinico	Applicant/PI Coordinator: vicenzi marco

Project validation result

Message: Success

	MONTHS																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Project Coordination	D-PC.1											D-PC.2												D-PC.3
AIM 1		D1.1																					D1.2	D1.3/D1.4
AIM 2																								O2.1/O2.2
AIM 3												D3.1										D3.2		D3.3

PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA NELL'AMBITO DEL BANDO
PNRR 2023 DAL TITOLO PNRR-MCNT2-2023-12378342 - EARLY BIOMARKERS OF
ATRIAL MYOPATHY

FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO, con sede legale in Via Francesco Sforza, 28 (20122) Milano, C.F. e P.IVA 04724150968, legalmente rappresentata dal Direttore Scientifico, Prof. Fabio Blandini (d'ora innanzi denominata per brevità il "Destinatario Istituzionale" e/o "Il Capofila")

ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini CTO, con sede legale in Piazza Cardinal Ferrari n. 1, 20122 Milano, Italia - C.F. e P. IVA n. 09320530968, nella persona del suo Direttore Generale, Dott.ssa Paola Lattuada (d'ora innanzi denominata per brevità l' "Unità Operativa 2")

AOU "S.Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, sede legale in Largo Città d'Ippocrate, via
S.Leonardo – 84131 – Salerno – C.F. 95044230654 – P.IVA 03020860650 legalmente
rappresentata dal Direttore Generale, dr. Vincenzo D'Amato (d'ora innanzi
denominata per brevità l' "Unità Operativa 3")

UNIVERSITA' DEGLI STUDI G. D'ANNUNZIO DI CHIETI E PESCARA, con sede a Chieti in
via dei Vestini n. 31, C.F. 93002750698, P. IVA:01335970693, PEC
ateneo@pec.unich.it, in persona del Rettore legale rappresentante STUPPIA Liborio,
nato a Catania (CT) il 25 Ottobre 1960, domiciliato per la carica ove sopra (d'ora

innanzi denominata per brevità l'“Unità Operativa 4”)

Unità Operativa 2 Unità Operativa 3 e Unità Operativa 4 di seguito denominate congiuntamente anche Unità Operative

di seguito Capofila e Unità Operative congiuntamente identificate anche come le “Parti” e singolarmente come la “Parte”

PREMESSO CHE:

- in data 14 Aprile 2023 il Ministero della Salute ha pubblicato il Bando PNRR 2023 e la Fondazione IRCCS è risultata assegnataria come Destinatario Istituzionale Capofila del Progetto PNRR-MCNT2-2023-12378342 - Early biomarkers of atrial myopathy sotto la responsabilità scientifica del Prof. Marco Vicenzi;
- In data 03 Maggio 2024 è stata sottoscritta la Convenzione PNRR-MCNT2-2023-12378342 - Early biomarkers of atrial myopathy (Allegato 1) tra il Ministero della Salute, la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Destinatario Istituzionale del finanziamento e il Principal Investigator Prof. Marco Vicenzi, per la realizzazione del predetto Progetto;
- Al Progetto di ricerca partecipano, oltre al Capofila, le seguenti Unità Operative, con i rispettivi Responsabili Scientifici ed importi finanziati:

UNITÀ OPERATIVA N. 2: ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini CTO Regione Lombardia, Responsabile Scientifico Dott.ssa Nicoletta del Papa, importo finanziato € 62.903,23

UNITÀ OPERATIVA N. 3: AOU "S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Responsabile

Scientifico Dott.ssa Margot De Marco, importo finanziato €302.247,31

UNITÀ OPERATIVA N. 4: UNIVERSITA' DEGLI STUDI G. D'ANNUNZIO DI CHIETI E

PESCARA, Responsabile scientifico Dott. Gianluca Sala, importo finanziato

€231.183,00

- La suddetta Convenzione Progetto - PNRR-MCNT2-2023-12378342 - Early biomarkers of atrial myopathy, allegata in copia al presente atto, del quale costituisce parte integrante, prevede che il Progetto di ricerca sia svolto dal Capofila e dalle suddette Unità Operative secondo il programma riportato nel Piano Esecutivo, in ottemperanza a quanto previsto dal Bando PNRR 2023.
- Per l'attuazione del Progetto è prevista una spesa ripartita per voci, e la somma delle spese previste rappresenta il finanziamento totale assegnato al Capofila ai sensi della Convenzione Progetto PNRR-MCNT2-2023-12378342 - Early biomarkers of atrial myopathy.
- La medesima Convenzione disciplina l'erogazione del contributo al Capofila, subordinando la stessa alla positiva valutazione delle relazioni scientifiche sullo stato di attuazione della ricerca e della rendicontazione economica delle spese sostenute per il Progetto, da trasmettere al Ministero della Salute.
- Le Parti hanno condiviso ed accettato il contenuto del Progetto riguardo alle finalità, agli obiettivi, al coordinamento ed al finanziamento, impegnandosi alla conduzione dello stesso nei tempi e modi stabiliti, ognuna per quanto di

propria pertinenza, avendo preso visione e sottoscritto accettazione della Convenzione allegata e conoscendo nella sua interezza il Bando.

- Il presente Protocollo d'intesa disciplina, pertanto, i rapporti di collaborazione fra il Capofila e le Unità Operative, al fine della buona conduzione del Progetto, anche per mezzo di una razionale e semplificata procedura per la raccolta dei dati scientifici e l'utilizzazione del contributo assegnato.

Tutto ciò premesso, SI CONVIENE QUANTO SEGUE

ARTICOLO 1 – PREMESSE E ALLEGATI

Le Premesse e gli Allegati 1 e 2 sono parte integrante e sostanziale del presente Accordo.

Art. 2 – REFERENTI SCIENTIFICI

Le Parti confermano i nominativi dei rispettivi referenti scientifici del Progetto:

Prof. Marco Vicenzi, Principal Investigator di Progetto e Responsabile Scientifico del Capofila

Dott.ssa Nicoletta Del Papa, Responsabile Scientifico dell'UO 2

Dott.ssa Margot De Marco, Responsabile Scientifico dell'UO 3

Dott. Gianluca Sala, Responsabile Scientifico dell'UO 4

I referenti coordineranno la corretta implementazione dell'Accordo ed il relativo monitoraggio con riferimento a tutti gli aspetti specialistici afferenti al Progetto di ricerca.

ART. 3 - FINANZIAMENTO

Il finanziamento approvato per l'esecuzione delle attività del Progetto ammonta a

€ 996.870,97

Tale finanziamento è stato ripartito tra i Partner come riportato nelle schede budget del Progetto di cui in allegato (Allegato 1) ed è erogato dal Ministero della Salute al Capofila, nelle modalità stabilite nell'Avviso e riportate all'art. 10 della Convenzione ministeriale:

- massimo 40% al momento della comunicazione, da parte del Capofila, dell'inizio dell'attività di ricerca, a titolo di anticipazione;

- quota a rimborso per un massimo complessivo pari al 70% dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, da parte del Capofila, della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, sulla base della presentazione delle richieste di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute dal medesimo, come risultanti dal sistema informatico di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178;

- quota a rimborso residuale a saldo pari al 30% (ovverosia fino al 100% della richiesta complessiva) a conclusione della ricerca, dopo l'invio da parte del Capofila della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, sulla base della presentazione della richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del Progetto in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio di cui all'art. 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.

Il Capofila, a fronte della ricezione di fattura/nota di debito da ciascun Partner, provvederà a corrispondere le rispettive quote di finanziamento, mediante bonifico bancario. La nota di debito di ciascun Partner dovrà riportare l'IBAN in aggiunta al codice CUP di Progetto generato per la quota di propria competenza. Il trasferimento ai Partner avverrà a seguito dell'avvenuta erogazione del

finanziamento da parte del Ministero della Salute al Capofila, con le stesse percentuali applicate dal Ministero e in regime di esclusione dal campo IVA, ai sensi del DPR 622/1972, e successive modificazioni, in quanto ricade nella gestione dei fondi stanziati per attività di ricerca e sperimentazione. Questa specifica destinazione ne esclude l'utilizzo per fini diversi da quelli stabiliti nel piano economico del Progetto. Le Parti si impegnano ad anticipare le risorse economiche necessarie, per la quota di finanziamento di competenza, nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi da parte del Ministero della Salute siano in regime di perenzione. La sospensione, la revoca o il ritardo nell'erogazione dei finanziamenti da parte del Ministero determinerà correlativamente l'esonero temporaneo o definitivo e esonererà il Capofila dall'obbligo di liquidazione degli importi spettanti alle Unità Operative.

Art. 4 DURATA, RISOLUZIONE E RECESSO

Il Progetto avrà durata di 24 (ventiquattro) mesi, con inizio in data 31 Agosto 2024 e scadenza il 30 Agosto 2026, prorogabile per un periodo massimo di 6 (sei) mesi dalla data di scadenza originale, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Capofila e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della Ricerca. La richiesta di proroga può essere avanzata solo dopo la presentazione della relazione di medio termine, ovvero dopo 12 mesi dall'avvio del Progetto e fino a 3 mesi precedenti il termine del Progetto. Il presente Protocollo di Intesa ha validità a partire dalla data dell'ultima firma e resterà in vigore dal momento della sua sottoscrizione per tutta la durata della Convenzione ministeriale, compreso l'eventuale periodo di proroga concesso dallo stesso Ministero per la conduzione del Progetto, così come disciplinato dagli articoli 4 e 12 della citata Convenzione ministeriale.

In caso di mancato adempimento agli obblighi assunti con il presente Accordo da parte delle Unità Operative che pregiudichino l'assolvimento da parte del Capofila degli obblighi assunti con il Ministero della Salute, il Capofila potrà avvalersi della facoltà di risolvere la presente Convenzione.

È data facoltà alle Parti di recedere dal presente Accordo mediante comunicazione via posta elettronica certificata (PEC), da inviarsi con un preavviso di 3 (tre) mesi.

In caso di recesso anticipato sono comunque fatti salvi gli obblighi assunti e i diritti acquisiti fino alla data della comunicazione di recesso.

ART. 5- OBBLIGHI TRACCIABILITA' DEI FLUSSI

Ciascun Partner si impegna al puntuale rispetto degli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art. 3 della Legge 13 agosto 2010, n. 136 e successive modifiche e integrazioni relativamente alla tracciabilità dei flussi finanziari.

Ai fini della tracciabilità finanziaria, si indicano di seguito i CUP associati al Capofila e ai Partner:

CAPOFILA FONDAZIONE IRCCS CODICE CUP C43C24000570006 (MASTER)

UO2 ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini CTO
CODICE CUP D43C24000690006

UO3 AOU "S.Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona CODICE CUP I53C24000590007

UO4 UNIVERSITA' DEGLI STUDI G. D'ANNUNZIO DI CHIETI E PESCARA CODICE CUP
D73C24000550006

Al fine della corresponsione delle quote di finanziamento, ciascun Partner dovrà riportare nella relativa nota di debito, il codice CUP di Progetto, generato per la quota di propria competenza. Ove possibile, potrà anche essere riportato il CUP Master generato dal Capofila. Per quanto attiene la gestione del budget delle singole Unità Operative, come previsto dalla normativa in materia, ogni documento

giustificativo di spesa dovrà riportare il codice CUP di Progetto, relativo alla quota di propria competenza.

Art. 6 MONITORAGGIO

Ai sensi dell'Art. 6 comma 1 della Convenzione ministeriale, si rappresenta che il monitoraggio tecnico-scientifico delle attività progettuali sarà svolto dalla Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della Salute. La rendicontazione prevede la registrazione su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, dei dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del Progetto nel sistema informatico "ReGiS" (sviluppato dal Ministero dell'economia e delle finanze – Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato in attuazione dell'articolo 1, comma 1043, 10 della legge 30 dicembre 2020, n. 178). L'implementazione del sistema, sotto il coordinamento del Capofila, sarà in capo alle singole Unità Operative che provvederanno alla messa a disposizione e caricamento della documentazione relativa a ciascuna procedura di affidamento e di ogni atto giustificativo di spesa e di pagamento. Il Capofila, allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre trenta (30) giorni a tale termine, trasmette al Ministero la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca contenente la descrizione delle attività progettuali svolte complessivamente e dalle singole Unità Operative, da cui risulti lo stato avanzamento lavori (SAL) e il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel Progetto approvato. Tale relazione deve contenere una sintesi, a cura del Principal Investigator, che illustri, nella globalità, lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la documentazione relativa alle eventuali procedure di

affidamento ed i relativi giustificativi di spesa e pagamento. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Direzione della Ricerca ed innovazione in sanità, sarà caricata dal Capofila all'interno del sistema informativo "ReGiS". Al termine di 24 mesi - e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca, prorogabile per un massimo di 6 mesi, ai fini dell'erogazione del saldo, il Capofila trasmette al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator: - la relazione finale della ricerca che documenti, per ciascuna Unità Operativa, la coerenza delle attività svolte con il Progetto approvato e gli obiettivi raggiunti; - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca; - la rendicontazione delle spese sostenute; - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate, nel rispetto della normativa vigente in materia di tutela dei dati personali; - attestazione del rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'area del meridione. A fronte degli adempimenti di cui sopra, e sulla base delle scadenze previste dalla Convenzione ministeriale, ciascun Partner si impegna a rispettare tutte le direttive impartite dal Ministero della Salute, e in particolare, a trasmettere al Capofila le relazioni periodiche sull'attività svolta e, successivamente, la relazione finale sull'intero programma di propria pertinenza, 30 (trenta) giorni prima del termine fissato dal Ministero per l'invio degli stessi, così da consentire al Principal Investigator - Capofila di redigere ed inviare al Ministero della Salute le relazioni previste nel piano progettuale di cui alla Convenzione ministeriale.

Art. 7- ATTIVITA' PROGETTUALE, RIMODULAZIONE DELLE ATTIVITA' E DEL BUDGET

Le Parti condividono e accettano il contenuto del Progetto riguardo alle finalità, agli obiettivi, alla direzione, al coordinamento e al finanziamento, ed assumono, ciascuna per quanto di propria competenza, l'impegno alla conduzione delle attività medesime, nei tempi e modi stabiliti, per il raggiungimento degli obiettivi descritti nel Progetto. Qualora un Partner intenda proporre variazioni relativamente alle attività di ricerca di propria competenza, fermi restando gli obiettivi del Progetto approvato, dovrà comunicarlo tempestivamente al P.I. e alla Direzione Scientifica del Capofila, in modo che lo stesso possa provvedere tempestivamente.

Il piano dei costi di ciascun Partner, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al totale del finanziamento assegnato, mentre ha valore indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo all'interno della specifica Unità Operativa e alle relative giustificazioni delle spese. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola Unità Operativa, è consentita sotto la responsabilità del Capofila che dovrà verificare il rispetto delle percentuali e dei vincoli previste dal bando fino al termine del Progetto (Art. 11 commi 3 e 4 della Convenzione ministeriale).

Lo spostamento di somme nell'ambito di ogni singola Unità Operativa, imputate su differenti voci di costo che non determinano modifiche della quota totale di spettanza, dovrà essere comunicato al Capofila (3) tre mesi prima della scadenza del progetto di ricerca.

Ciascun Partner che intenda richiedere la rimodulazione economica dovrà presentare la richiesta su propria carta intestata inviandola agli uffici amministrativi competenti del Capofila e al Principal Investigator del Progetto ai contatti riportati nell'art.15.

La variazione dovrà essere concordata con il Principal Investigator - Coordinatore

Scientifico del progetto al fine di rispettare la congruità con le attività del progetto.

La rimodulazione di budget definitiva dovrà essere inviata al Ministero della Salute per la sola presa d'atto.

Se in sede di rendicontazione economica finale qualora non figurino le imputazioni contabili variate, non verrà erogato il saldo del finanziamento spettante. In tal caso, il Partner che non ha indicato la rimodulazione non riceverà l'ultima rata a saldo della ricerca (come da nota allegata "Allegato 2").

Art. 8 GESTIONE ECONOMICA

Si fa presente che l'Ufficio Centrale di Bilancio del Ministero della Salute in fase di approvazione della rendicontazione economica finale verifica il rispetto del calcolo delle spese sostenute entro la scadenza del Progetto, riparametrando le percentuali previste dal Bando su quanto effettivamente speso e rendicontato.

Sarà quindi cura del Capofila verificare la rendicontazione economica finale di ciascun Partner, nel rispetto delle percentuali previste dal bando, in base alle spese sostenute.

Sull'Unità Operativa responsabile del ridimensionamento dei tetti massimi percentuali, non avendo speso integralmente il finanziamento previsto per la collaborazione, peserà la riduzione del finanziamento non erogato dal Ministero della Salute.

Nel caso di necessità di recupero delle somme anticipate, l'Unità Partner si impegna a restituire tempestivamente le somme in questione al Capofila.

ART. 9 - RESPONSABILITA' DELLE PARTI

Ferma la responsabilità assunta nei confronti del Ministero della Salute, nei rapporti con le altre Unità Operative si conviene che in nessun caso il Capofila potrà essere ritenuto responsabile per le attività effettivamente svolte da uno dei Partner. Per

l'effetto, ciascun Partner sarà direttamente responsabile per qualsiasi perdita, danno o eventuale lesione, anche a terzi, derivanti da fatti, azioni od omissioni propri o dei propri dipendenti e collaboratori. Ogni unità Operativa è responsabile unicamente dell'adempimento delle obbligazioni di competenza della medesima, secondo quanto risultante dal Progetto e dalle eventuali rimodulazioni.

Ciascuna Unità Operativa si farà carico integralmente delle responsabilità dipendenti da propri inadempimenti e/o ritardi nella realizzazione delle attività di propria competenza, dovrà tenere il Capofila e le altre Unità Operative indenni da ogni responsabilità verso il Ministero della Salute e sarà tenuto a rimborsare al Capofila e alle altre Unità Operative tutte le somme (incluse spese legali) che da questi fossero obbligati a pagare al Ministero della salute e/o a terzi, a titolo di rimborso di somme indebitamente percepite ovvero di risarcimento danni o ad altro titolo.

Art. 10 – TRASFERIMENTO DI MATERIALE BIOLOGICO

Qualora per l'esecuzione del Progetto si renda necessario il trasferimento di campioni biologici di titolarità di una Parte a una o più Parti aderenti al Progetto, le Parti coinvolte nel suddetto trasferimento, in qualità di Ente Fornitore e di Ente Ricevente, disciplineranno il trasferimento, in conformità ai propri regolamenti e alle proprie policy interne mediante apposito Accordo per il Trasferimento di Materiali.

Art. 11 - PROPRIETA' INTELLETTUALE

Ciascuna delle Parti rimane l'unica ed esclusiva titolare dei propri (a titolo esemplificativo) dati, e informazioni, *know-how*, invenzioni (brevettabili o meno), metodi, procedimenti, materiali, e correlati diritti di proprietà industriale e intellettuale preesistenti alla firma del presente Protocollo d'intesa e successivi a

quest'ultimo qualora non derivanti dallo svolgimento del presente Progetto ancorché rientranti nell'ambito e nella materia delle attività di interesse del protocollo di Intesa (di seguito i "Diritti Esclusi"), anche nel caso in cui, ai fini dello svolgimento delle stesse, si rendesse necessario l'utilizzo, anche parziale, di questi Diritti Esclusi. L'eventuale utilizzo dei Diritti Esclusi nell'ambito del presente Protocollo di Intesa e per l'esecuzione dell'attività di ricerca del Progetto non implicherà pertanto il riconoscimento di alcuna licenza e/o diritto in capo alle stesse salvi i casi in cui il trasferimento sia espressamente e previamente previsto. I Diritti Esclusi di cui sia titolare una Parte potranno essere utilizzati dall'altra Parte per le attività di cui al presente Protocollo di Intesa solo dietro espresso consenso della Parte proprietaria ed in conformità alle regole indicate da tale Parte definita "titolare".

La proprietà dei Risultati sviluppati nell'ambito del progetto, tra cui a titolo esemplificativo, gli studi, i prodotti, le metodologie e i dati, è regolamentata dalla normativa vigente in materia. In particolare, le parti riconoscono che i Risultati conseguiti nell'ambito del Progetto, saranno di proprietà delle parti che hanno concorso alla loro realizzazione, proporzionalmente al contributo intellettuale e realizzativo prestato. Ciascuna delle parti sarà quindi titolare esclusiva dei diritti di proprietà intellettuale sui Risultati o sulla parte di essi da questa esclusivamente generati nell'ambito del Progetto oggetto del presente Protocollo di Intesa.

Nel caso di Risultati generati congiuntamente da più parti e per i quali non sia possibile separare i contributi delle singole parti, la proprietà relativa a detti Risultati s'intenderà congiunta e suddivisa in pari quote tra dette parti. Le Parti si impegnano a tenersi reciprocamente informate sui Risultati che possano essere raggiunti nel corso delle attività di cui al presente Protocollo di Intesa e che siano il frutto di un

contributo congiunto.

Resta inteso che ciascuna parte potrà liberamente utilizzare i Risultati ottenuti e generati durante il Progetto, anche dalle altre Parti, per finalità esclusive di ricerca e didattica interna. Ogni ulteriore aspetto legato alla tutela dei Risultati, alla loro utilizzazione, valorizzazione e sfruttamento economico sarà disciplinato in un successivo accordo tra le Parti titolari.

Le parti si impegnano a pubblicare o disseminare, in maniera congiunta e in modalità co-autorale, i Risultati conseguiti congiuntamente nell'ambito del presente Protocollo di Intesa. In ogni caso, anche le pubblicazioni disgiunte e la documentazione scientifica concernente i lavori, gli studi e i Risultati, oggetto della ricerca comune che venga divulgata autonomamente da ciascuna parte, devono esplicitare i nomi dei soggetti che vi hanno partecipato, con le rispettive affiliazioni, nel rispetto degli standard accademici e di ricerca, e dare conto che la realizzazione degli stessi è frutto di tale collaborazione.

Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca oggetto del presente Protocollo di Intesa, dovrà contenere l'indicazione del finanziamento ministeriale e del codice del progetto finanziato.

Per quanto non espressamente stabilito nel presente articolo, si rimanda all'Art. 12 della Convenzione Ministeriale.

Art. 12- CONFIDENZIALITA'

Ciascuna parte è tenuta a osservare il segreto, per quanto riguarda fatti, informazioni, cognizioni, documenti od oggetti di cui fosse venuta a conoscenza o che le fossero stati comunicati da un'altra parte in virtù del presente Protocollo di Intesa e per l'esecuzione del progetto. Tale riservatezza cesserà nel caso in cui tali fatti, informazioni, cognizioni, documenti od oggetti siano o divengano di pubblico

dominio - non per fatto imputabile alla parte che li ha ricevuti.

Le Parti riconoscono che le informazioni, i fatti, documenti di cui sopra, possono essere considerati "know-how" o "segreti industriali" conformemente alla Direttiva (UE) 2016/943 ed agli articoli 98 e 99 c.p.i., rispetto ai quali le Parti hanno un forte interesse a mantenerne la segretezza, in quanto una predivulgazione del contenuto degli stessi potrebbe essere causa di perdita della novità di possibili privative industriali, nonché dei requisiti del segreto industriale, generando un danno irreparabile. Gli obblighi di riservatezza definiti nel presente Protocollo di Intesa resteranno in vigore per una durata di 5 (cinque) anni successivamente alla cessazione del presente Protocollo di Intesa, per qualsiasi causa intervenuta. Gli obblighi di riservatezza con riferimento ai segreti aziendali o *know-how* sopravvivranno al presente Protocollo di Intesa e resteranno in vigore fintanto che tale informazione sarà qualificata come segreto aziendale o know-how.

Le parti non saranno responsabili di eventuali danni che dovessero derivare dalla trasgressione alle disposizioni del presente articolo qualora provino che detta trasgressione si è verificata nonostante l'uso della normale diligenza in rapporto alle circostanze.

L'obbligo di riservatezza non si applica a quei fatti, informazioni, cognizioni, documenti od oggetti che:

(a) al momento della relativa comunicazione si possa provare fossero già di dominio pubblico;

(b) al momento della comunicazione si possa provare fossero già conosciuti dalla parte che li ha ricevuti;

(c) si possa provare siano stati elaborati dalla parte che li ha ricevuti in modo del tutto indipendente;

(d) la parte che li ha ricevuti sia obbligata a comunicare o divulgare in ottemperanza a un ordine legittimo di qualsiasi autorità, sempre che in tal caso la parte ricevente ne darà immediata notizia scritta alla parte proprietaria.

Art. 13- PROTEZIONE DATI PERSONALI

Le Parti si impegnano a rispettare le disposizioni normative vigenti in materia di trattamento dei dati personali, tra cui il D. Lgs. n. 196/2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali"), il Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 contenente il Regolamento Generale sulla Protezione Dei dati ("GDPR") ed il D. Lgs. n. 101/2018 (normativa italiana di adeguamento al GDPR).

I dati personali non saranno trasferiti verso Paesi al di fuori dell'Unione Europea o Organizzazioni internazionali.

Titolari al trattamento dei dati personali sono:

Fondazione Irccs Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, con sede legale in Via Francesco Sforza 28, Milano (MI) ; contatti Data Protection Officer: E-mail: dpo@policlinico.mi.it; PEC: direzione.scientifica@pec.policlinico.mi.it.

ASST G. PINI - CTO con sede legale in Piazza Cardinal Ferrari 1 - Milano; contatti Data Protection Officer: E-mail: privacy@asst-pini-cto.it. O.U. S.Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, con sede in Largo Città d'Ippocrate - via S.Leonardo; contatti Data Protection Officer. E-mail: dpo@sangioannieruggi.it.

Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara con sede legale a Chieti in via dei Vestini n. 31, C.F. 93002750698, P. IVA:01335970693; PEC ateneo@pec.unich.it; contatti Data Protection Officer: dpo@pec.unich.it

Si informa che tutti i soggetti del Protocollo di Intesa, come singoli ed indipendenti titolari al trattamento dei dati personali:

- tratteranno i dati personali secondo i principi stabiliti dall'art. 5 del Regolamento UE (liceità, correttezza, trasparenza, adeguatezza, pertinenza, esattezza, minimizzazione del trattamento, limitazione della conservazione, ecc.);

- Potranno svolgere il trattamento in forma automatizzata e/o manuale, mediante strumenti informatici e/o telematici, con modalità organizzative, tecniche e logiche strettamente correlate alle finalità del presente contratto, e dettagliatamente descritte negli articoli che lo compongono, adottando misure organizzative e tecniche adeguate al rischio.

In particolare, le Parti si impegnano a trattare i dati di rispettiva provenienza unicamente per le finalità connesse all'esecuzione del presente Protocollo di Intesa.

Tutti i dati di persone fisiche (esclusi quelli concernenti le attività di ricerca del Progetto, per i quali si applica il successivo comma del presente articolo) verranno reciprocamente trattati dai titolari del trattamento in conformità al Regolamento 679/2016/UE, al D.Lgs. 196/2003 come novellato dal D.Lgs. 101/2018 e s.m.i. ed ai provvedimenti dell'Autorità Garante per il tempo necessario a dare esecuzione al presente Protocollo di Intesa e alle attività dallo stesso previste, tra cui:

- a) adempimenti di specifici obblighi contabili e fiscali;
- b) gestione ed esecuzione del rapporto e degli obblighi contrattuali;
- c) finalità connesse ad obblighi previsti da leggi, da regolamenti o dalla normativa comunitaria nonché da disposizioni impartite da Autorità a ciò legittimate dalla legge;
- d) gestione del contenzioso;
- e) servizi di controllo interno.

La durata del trattamento dei dati per le finalità sopra menzionate non sarà

eccedente i dieci anni dalla cessazione del Protocollo di Intesa.

Le previsioni di cui al presente articolo assolvono i requisiti di informativa di cui all'articolo 13 del regolamento 679/2016/UE.

Qualora nell'esecuzione del Progetto dovessero essere trasferiti e/o comunicati dati genetici e/o dati idonei a rilevare la salute dei pazienti afferenti a una o più Parti, queste dichiarano sin d'ora che tratteranno tali dati nel pieno e integrale rispetto del Regolamento UE 679/2016, del D. Lgs. n. 196/2003, così come modificato dal D. Lgs. n. 101/2018, dei provvedimenti generali e delle prescrizioni del Garante Privacy, dei pareri del Gruppo Art. 29 e del Comitato Europeo per la protezione dei dati, nonché delle prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici (aut. gen. n. 8/2016) e delle prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (aut. gen. n. 9/2016) individuate dal Garante Privacy e richiamate nel provvedimento 146 del 5 luglio 2019 e di ogni altra normativa o provvedimento applicabile in materia di protezione dei dati personali. Le Parti si impegnano inoltre sin d'ora a disciplinare, nel rispetto della normativa vigente, in un successivo accordo, le modalità del trasferimento e della condivisione dei suddetti dati nonché a delineare i ruoli di ciascuna parte nella raccolta, trasferimento e condivisione.

Art. 14 NORMATIVA ANTICORRUZIONE

Ciascuna delle Parti dichiara di essere a conoscenza della normativa vigente in materia di responsabilità amministrativa delle persone giuridiche nonché della legge sulle disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione, impegnandosi, laddove applicabile, per sé, per i propri amministratori, sindaci, dipendenti, rappresentanti e/o collaboratori, ai sensi e per gli effetti dell'art. 1381 del codice civile, al pieno rispetto del D. Lgs. n. 231/01

o alla legge 190/2012 ed eventuali successive modifiche e integrazioni. Ciascuna Parte dichiara, laddove applicabile, di avere adottato il Codice Etico che è reso disponibile sul proprio sito web istituzionale, insieme al Modello di Organizzazione Gestione e Controllo e al Piano di prevenzione della corruzione. Ciascuna Parte dichiara di averne preso visione e di accettarne tutti i termini e condizioni, impegnandosi altresì a rispettarne le regole e i principi in esso espressi.

La violazione del suddetto Codice Etico e, laddove applicabile, del Modello di Organizzazione, che sia riconducibile alla responsabilità delle Unità Operative, darà il diritto alle altre Parti di risolvere il presente Protocollo con effetto immediato ex art. 1456 c.c., a mezzo di comunicazione scritta da inviarsi tramite PEC (posta elettronica certificata), fatto salvo in ogni caso ogni altro rimedio di legge, ivi incluso il diritto al risarcimento degli eventuali danni subiti.

Art. 15 - COMUNICAZIONI

Ogni comunicazione relativa a e/o comunque connessa con l'esecuzione del presente Protocollo di Intesa dovrà essere effettuata dalle Parti utilizzando i seguenti recapiti:

Partner	Persona di riferimento per le comunicazioni di carattere amministrativo	Persona di riferimento per le comunicazioni di carattere scientifico
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Grant Office Email: grantoffice@policlinico.mi.it	Prof. Marco Vicenzi Email: marco.vicenzi@policlinico.mi.it
Unità Operativa 2 ASST GAETANO PINI CTO	Servizio Ricerca Email: ricerca@asst-pini-cto.it	Nominativo Dott.ssa Nicoletta Del Papa

		Email:nicoletta.delpapa@asst-
		pini-cto.it
Unità Operativa 3	Ufficio di coordinamento PNRR	Nominativo Margot De Marco
AOU SAN GIOVANNI DI	Email:pnrr@sangiovannieruggi.it	Email: mdemarco@unisa.it
DIO E RUGGI D'ARAGONA		
Unità Operativa 4	Nominativo Marino Di Paolo	Nominativo Gianluca Sala
Università degli Studi "G.	Email: marino.dipaolo@unich.it ;	Email: gianluca.sala@unich.it
d'Annunzio" Chieti-Pescara	contabilita.dtimmo@unich.it	

Art.16 - RISOLUZIONE CONTROVERSIE

Le Parti si impegnano a risolvere gli eventuali conflitti concernenti l'applicazione, interpretazione, esecuzione e risoluzione del presente Protocollo di Intesa, mediante bonario componimento. Se non è possibile giungere ad una soluzione, le parti sottopongono tutte le controversie derivanti da o in connessione con il presente Protocollo d'intesa alla legge ed alla giurisdizione del Foro di Milano.

Art. 17 - BOLLO E REGISTRAZIONE

Il presente Protocollo di Intesa è firmato digitalmente, in unico originale, ex art. 24, commi 1 e 2 del Codice dell'amministrazione digitale – Decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e sarà registrato in caso d'uso e a tassa fissa ai sensi degli artt. 5 e 39 del D.P.R. 26 aprile 1986 n. 131. È soggetto, ai sensi del D.P.R. 26 ottobre 1972, n. 642, all'imposta di bollo il cui onere è assolto, in modo virtuale, dal Capofila, con Autorizzazione n. 59666/2005 del 07/10/2005).

per Unità Operativa n. 1 - CAPOFILA

FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Il Direttore Scientifico

Prof. Fabio Blandini

Per Unità Operativa n.2 –

ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini CTO Direttore

Generale Dott.ssa Paola Lattuada

Per Unità Operativa n.3 –

AOU SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA

Il Rappresentante Legale

Dr. Vincenzo D'Amato

Il Responsabile Scientifico

Dott.ssa Margot De Marco

Per Unità Operativa n.4 –

Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

Il Magnifico Rettore

Elenco Allegati:

1) ALL. 1 Convenzione Ministeriale progetto PNRR-MCNT2-2023-12378342 -

Early biomarkers of atrial myopathy

2) ALL. 2 Comunicazione Ministero della Salute 30.09.2024 in merito alle
rendicontazioni verticali