

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

Schema di Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Umbria** e il Principal Investigator della ricerca **STEFANO TRASTULLI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12376886**, dal titolo **Significance and prognostic value of microbiome and tissue immunity on rectal adenocarcinoma before and after radiation therapy**;

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;

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 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 relativa tabella ha previsto ai punti 2.1.1 - proof of concept, 2.1.2 – tumori e malattie rare e 2.1.3 – malattie altamente invalidanti, 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;

VISTO il 1° avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell’ambito del PNRR, pubblicato sul sito web del Ministero della salute il 20 aprile 2022 e sulla gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, sulle seguenti tematiche: Proof of concept (PoC), Malattie Rare (MR) con esclusione dei tumori rari, Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);

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 PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTO l’art. 7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ove vengono individuati gli uffici in cui si articola la Direzione

generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, indicando le specifiche competenze assegnate agli uffici 3 e 4 della stessa;

VISTO il decreto direttoriale del 1° marzo 2022, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio in data 4 marzo 2022, al n. 247, con il quale il Dott. Gaetano Guglielmi è stato autorizzato, tra l'altro, all'esercizio del potere di spesa e l'ordine di servizio con il quale è stato delegato alla sottoscrizione delle convenzioni per i progetti risultati vincitori nel bando PNRR;

VISTO il decreto direttoriale del 14 dicembre 2022 contenente l'individuazione del Dott. Gaetano Guglielmi quale soggetto firmatario per il Ministero di tutte le convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui agli avvisi pubblici nell'ambito del PNRR;

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma WorkFlow della ricerca in data 13 dicembre 2022 con il quale è stato comunicato 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 dal dott. Gaetano Guglielmi/ – Direttore dell'Ufficio 3 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "DGRIC")

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Massimo D'ANGELO** in qualità di legale rappresentante del **Regione Umbria**, codice fiscale **80000130544** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **STEFANO TRASTULLI** (codice fiscale) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376886** dal titolo **Significance and prognostic value of microbiome and tissue immunity on rectal adenocarcinoma before and after radiation therapy**

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 **Regione Umbria** codice fiscale **80000130544**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **STEFANO TRASTULLI**, codice fiscale

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376886** dal titolo **Significance and prognostic value of microbiome and tissue immunity on rectal adenocarcinoma before and after radiation therapy**, 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 dall'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 20 maggio 2023, 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 beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER del progetto 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 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 Direzione geniale della ricerca e dell'innovazione in sanità che dovrà essere restituito firmato digitalmente;

- g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **1.000.000,00€** (Euro **un milione/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, 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 dall'Avviso per le varie voci di costo, che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate, al netto di eventuali economie riscontrate sul finanziamento assegnato e sulle sole spese eleggibili, dopo verifica da parte del Ministero;
- 9) garantire, nel caso in cui si faccia ricorso alle procedure di appalto, il rispetto di quanto previsto dal decreto legislativo n. 50/2016 e s.m.i.; rispettare, in caso di ricorso diretto ad esperti esterni all'Amministrazione, la conformità alla pertinente disciplina comunitaria e nazionale, nonché alle eventuali specifiche circolari/disciplinari che potranno essere adottati dal Ministero;
- 10) individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando il Ministero sugli stessi;
- 11) mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all'andamento gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
- 12) effettuare i controlli ordinari di gestione e di regolarità amministrativo-contabile previsti dalla normativa vigente, e le verifiche sul conflitto di interessi, sul doppio finanziamento e quelle previste dalla normativa antiriciclaggio ("titolare effettivo");
- 13) utilizzare il sistema informatico "ReGiS, finalizzato a raccogliere, registrare e archiviare in formato elettronico i dati per ciascuna operazione necessari per la sorveglianza, la valutazione, la gestione finanziaria, la verifica e l'audit, secondo quanto previsto dall'art. 22.2 lettera d) del Regolamento (UE) 2021/241 e tenendo conto delle indicazioni che verranno fornite dagli organi competenti per il tramite del Ministero;
- 14) caricare sul portale Workflow della Ricerca e nel sistema "ReGiS" la documentazione tecnico scientifica sullo stato di avanzamento del progetto atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso;
- 15) caricare sul sistema informativo "ReGiS" la documentazione atta a comprovare il corretto svolgimento dei controlli ordinari previsti dalla normativa vigente in merito alle procedure di gara espletate per l'aggiudicazione degli eventuali appalti o subcontratti e eventuali altra documentazione richiesta dalle Amministrazioni centrali deputate alla gestione complessiva del PNRR;
- 16) garantire la correttezza, l'affidabilità e la congruenza con il tracciato informativo previsto per l'alimentazione del sistema informativo "ReGiS" dei dati di monitoraggio riferiti al CUP Master e ai CUP delle singole Unità operative sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale, e di quelli che comprovano il conseguimento degli obiettivi dell'intervento quantificati in base agli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura e assicurarne l'inserimento con cadenza almeno bimestrale delle spese (nel termine massimo di 10 giorni successivi all'ultimo giorno del bimestre) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS", unitamente alla documentazione probatoria pertinente, salvo diversa comunicazione;
- 17) rispettare l'obbligo di indicazione del CUP su tutti gli atti amministrativo-contabili relativi al progetto e sui documenti collegati alle relative procedure di acquisto e fatturazione;
- 18) fornire tutte le informazioni richieste relativamente alle procedure e alle verifiche in relazione alle spese rendicontate conformemente alle procedure e agli strumenti adottati dal Ministero;
- 19) garantire la conservazione della documentazione progettuale in fascicoli cartacei e/o informatici per assicurare la completa tracciabilità delle operazioni - nel rispetto di quanto previsto all'art. 9, punto 4, del D.L. n. 77 del 31 maggio 2021, convertito con modificazioni dalla L. n. 108/2021 - che, nelle diverse fasi di controllo e verifica previste dal sistema di gestione e controllo del PNRR, dovranno essere messi prontamente a disposizione su richiesta dell'Amministrazione centrale titolare di intervento PNRR, del Servizio centrale per il PNRR del MEF, dell'Unità di Audit, della Commissione europea, dell'OLAF, della Corte dei Conti europea (ECA), della Procura europea (EPPO) e delle competenti Autorità giudiziarie nazionali, autorizzando la Commissione, l'OLAF, la Corte dei conti e l'EPPO a esercitare i diritti di cui all'articolo 129, paragrafo 1, del regolamento finanziario (UE; EURATOM) 1046/2018;
- 20) facilitare le verifiche dell'Ufficio competente per i controlli del Ministero, dell'Unità di Audit, della Commissione europea e di altri organismi autorizzati, che verranno eventualmente effettuate anche attraverso controlli in loco;

- 21) assicurare che le spese del Progetto di ricerca non siano oggetto, anche parzialmente, di altri finanziamenti, contributi o agevolazioni a valere su fondi pubblici nazionali e/o comunitari (divieto del doppio finanziamento);
- 22) garantire la disponibilità dei documenti giustificativi relativi alle spese sostenute e ai target realizzati così come previsto ai sensi dell'articolo 9 punto 4 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108;
- 23) predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS" i relativi documenti riferiti alle procedure e i giustificativi di spesa e pagamento necessari ai controlli ordinari di legalità e ai controlli amministrativo-contabili previsti dalla legislazione nazionale applicabile, nel rispetto di quanto previsto dall'articolo 22 del Reg. (UE) n. 2021/241 e dell'art. 9 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108 la documentazione;
- 24) assicurare che tutte le spese rendicontate siano state effettuate entro il periodo di svolgimento del progetto e che gli eventuali pagamenti per fatture emesse nel periodo di svolgimento del progetto siano completate entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;
- 25) inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), le richieste di pagamento al Ministero tramite il portale Workflow della Ricerca e/o il sistema informativo "ReGiS" con allegata la rendicontazione dettagliata delle spese effettivamente sostenute e del contributo al perseguimento delle milestones e dei target associati alla misura PNRR di riferimento, unitamente ai documenti giustificativi appropriati secondo le tempistiche e le modalità riportate nei dispositivi attuativi;
- 26) garantire l'utilizzo di un conto corrente dedicato necessario per l'erogazione dei pagamenti e l'adozione di una contabilità separata o di un'apposita codificazione contabile e informatizzata per tutte le transazioni relative al progetto al fine di assicurare la tracciabilità dell'utilizzo delle risorse del PNRR;
- 27) assicurare, direttamente o attraverso le Istituzioni da esso dipendenti in cui saranno svolte le attività di ricerca, l'anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- 28) partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero.
- 29) garantire, anche attraverso la trasmissione di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento del progetto, che il Ministero riceva tutte le informazioni necessarie, relative alle linee di attività per l'elaborazione delle relazioni annuali di cui all'articolo 31 del Regolamento (UE) n. 2021/241, nonché qualsiasi altra informazione eventualmente richiesta;
- 30) conseguire il raggiungimento degli obiettivi dell'intervento, quantificati secondo gli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura PNRR di riferimento, e fornire, su richiesta dal Ministero, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
- 31) garantire il rispetto degli obblighi in materia di comunicazione e informazione previsti dall'art. 34 del Regolamento (UE) 2021/241 indicando nella documentazione progettuale che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicito riferimento al finanziamento da parte dell'Unione europea e all'iniziativa Next Generation EU (ad es. utilizzando la frase "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN"), riportando nella documentazione progettuale il logo dell'Unione europea e fornire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia web sia social, in linea con quanto previsto dalla Strategia di Comunicazione del PNRR;
- 32) fornire i documenti e le informazioni necessarie secondo le tempistiche previste e le scadenze stabilite dai Regolamenti comunitari e dal Ministero e per tutta la durata del progetto;
- 33) garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero sull'avvio e l'andamento di eventuali procedimenti di carattere giudiziario, civile, penale o amministrativo che dovessero interessare le operazioni oggetto del progetto, comunicare le irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie,

nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;

- 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno", riconducibile alla misura oggetto del presente avviso, 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 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.
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 Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità 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 Direzione della Ricerca ed innovazione in sanità, 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 Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità 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 beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
 - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
 - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
 - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
 - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'aree del meridione
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali, in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali

- e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso 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 Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto 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 nell'Avviso 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 per massimo un complessivo pari all'80% 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, 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 Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità 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 ovvero sia dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 3 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità per il raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.
2. Nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve darne preventiva comunicazione al Ministero.
3. Il Soggetto attuatore/beneficiario si impegna a garantire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia sul web che sui social media.
4. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca oggetto della presente convenzione – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con un'esplicita dichiarazione che reciti "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.
5. I prodotti di cui al precedente comma 4 devono essere resi pubblici attraverso sistemi che consentano l'immediata fruizione da parte del pubblico (ad esempio open-access) e non potranno essere oggetto di pubblicazione scientifica per la quale sia necessario il pagamento di una sottoscrizione ovvero il pagamento per la consultazione relativa. L'eventuale violazione del presente comma, anche per una sola pubblicazione, sarà oggetto di una penale pari al 25% del finanziamento complessivo.
6. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

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

1. Il Ministero procede a dichiarare la sospensione o revoca totale o parziale del finanziamento concesso, con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:
 - a. modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
 - b. mancato rispetto dei vincoli previsti dall'Avviso;
 - 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 dell'Avviso; 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 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità 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 il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

1. Nel corso dell'esecuzione delle attività oggetto della presente Convenzione, ciascuna delle Parti potrà trovarsi nella condizione di dover trattare dati personali riferibili a dipendenti e/o collaboratori dell'altra Parte, motivo per cui le stesse si impegnano sin d'ora a procedere al trattamento di tali dati personali in conformità alle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati - GDPR) e successive norme nazionali di adeguamento.
2. Le Parti si impegnano a condurre le suddette attività di trattamento sulla base dei principi di correttezza, liceità, trasparenza e tutela della riservatezza dei soggetti interessati e per il solo ed esclusivo fine di perseguire le finalità di cui alla presente Convenzione, nonché degli eventuali obblighi di legge allo stesso connessi. Tali dati saranno trattati dalle Parti con sistemi cartacei e/o automatizzati - ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

per il Ministero della salute
Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Massimo D'ANGELO**, codice fiscale
(Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **STEFANO TRASTULLI**, codice fiscale



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376886

Project topic: C2) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia

Applicant Institution: Umbria

PI / Coordinator: Trastulli Stefano

Institution that perform as UO for UO1: Azienda Ospedaliera di Terni

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

Proposal title: Significance and prognostic value of microbiome and tissue immunity on rectal adenocarcinoma before and after radiation therapy

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Oncology 1 - Basic Translational

Project Classification SS: Tumor Microenvironment - TME

Project Keyword 1: Dynamics of cell-cell communication for tumor cell survival, growth and invasion focusing on cell adhesion molecules, cell junctions, as well as intercellular signaling and production of paracrine factors, chemokines, and inflammatory cytokines

Project Request:

Animals:

Humans:

Clinical trial:

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: Rectal cancer, microbioma, chemoradiotherapy, GALT, MAIT, inflammation

Declarations

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

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

Personal data protection

Sent date: 07/07/2022 14.49



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

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

Rectal AdenoCarcinomas (RAC) constitute about one-third of all colorectal tumors. Their treatment is quite well standardized and based on prognostic factors according to the Union Internationale Contre le Cancer. Neoadjuvant treatment with chemoradiotherapy (nCRT) or radiotherapy alone (nRT) is suggested in locally advanced cases, where the circumferential resection margin may be threatened on in the presence of abnormal lymph nodes of the mesorectum, and neoadjuvant treatment is usually followed by radical surgery. The response to multimodal neoadjuvant therapy varies widely among patients. Several studies have evaluated the importance of clinical and pathological markers potentially associated with nCRT or nRT response. However, some findings are still controversial and no reliable biomarkers are available in the clinical setting. In the last few years, some groups have suggested that not only the tissue-associated microbiome composition is significantly different between rectal cancer and non-cancer samples but also that tumor-associated bacteria are directly related to the efficacy of chemotherapy and immunotherapy in melanoma, lung, and pancreatic cancers. It has been demonstrated that the gut microbiome impacts the antitumor effects of adoptive cell therapy and it has been described how its alterations after hypofractionated RT is able to improve RT efficacy in a mouse model. The mounting evidence about the immunotherapeutic effect of gut microbiome during different types of therapy open new questions about the mechanisms involved in these processes. Despite the balance of distinct microbial species and immune cells in RAC is still controversial, several immune and non-immune mechanisms may be hypothesized. The bystander effects of oral microbiome in the immunomodulation and the dysbiotic mechanism are considered the main pathogenic processes during RAC, although in some cases the associations are more likely an epiphenomenon or a consequence of cancer. Interestingly, it has been suggested that tumor-specific T cells may be triggered by transferring bacterial products from the intestinal lumen to secondary lymphoid organs. In this context the intestinal microbiome plays a critical role with direct correlation(s) among specific bacteria and T cell development and differentiation. In this project we aim to define the possible mechanisms through which specific microbes may directly or indirectly contribute to the response to the treatment and to look for novel significant risk factors, predictors and reliable prognostic markers by defining the role of microbiome and associated immune profile as determinants of response to RT. Collaterally, we aim to evaluate the impact of the alteration of the local microbiome on the genesis of radiation proctitis. It is a not-well defined complication of pelvic radiotherapy, arising in the majority of patients having pelvic radiation for urological, gynecological and anorectal cancers and causing chronic pelvic discomfort and pain, diarrhoea, rectal bleeding and mucorrhoea. Radiation proctitis is not a true inflammation as its features are mostly consistent with a dystrophic chronic diseases of the rectal mucosa and is not easily cured mostly because its pathogenesis has not been clarified yet. This project originates from a collaboration among researchers with a recognized interest/expertise in molecular and pathogenetic analysis of oncology, digestive surgery, pathology, microbiology and immunology.

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Azienda Ospedaliera di Terni	00679270553	S.C. Chirurgia Digestiva e d'Urgenza	Unità operativa 1		X
2 - Fondazione Policlinico Gemelli	13109681000	Istituto di Microbiologia	Unità operativa 2		X
3 - Università degli Studi di Perugia	00448820548	Sezione di Anatomia Umana Clinica e Forense	Unità Operativa 3		
4 - Ospedale Generale Regionale F. Miulli	00574290722	S.C. Radioterapia Oncologica	Unità Operativa 4	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - DI SANTE GABRIELE	Università degli Studi di Perugia	Collaboratore principale
2 - Desiderio Jacopo	Azienda Ospedaliera di Terni	Co-Pi
3 - Rende Mario	Università degli Studi di Perugia	Collaboratore Principale
4 - Sali Michela	Fondazione Policlinico Gemelli	Collaboratore Principale
5 - SURGO ALESSIA	Ospedale Generale Regionale F. Miulli	Collaboratore principale
6 Under 40 - DE MAIO FLAVIO	Fondazione Policlinico Gemelli	Collaboratore Principale
7 Under 40 - GEMINI ALESSANDRO	Azienda Ospedaliera di Terni	Collaboratore Principale

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - DI SANTE GABRIELE					M
2 - Desiderio Jacopo	X				M
3 - Rende Mario					M
4 - Sali Michela					F
5 - SURGO ALESSIA					F
6 Under 40 - DE MAIO FLAVIO					M
7 Under 40 - GEMINI ALESSANDRO					M



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

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 - BARTOLINI DESIRE'E	Ospedale Generale Regionale F. Miulli	31/08/1985	F	Collaboratore U40	Master Degree in Pharmaceutical Biotechnology	Research Fellow at University of Perugia
1 - Gregucci Fabiana	Ospedale Generale Regionale F. Miulli	03/03/1983	F	Collaboratore U40	Medical Degree - Radiation Oncologist	Consultant in Radiation Oncology at Ospedale Generale Regionale "F. Miulli"

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Viale Tristano di Joannuccio,1, Terni (TR) 05100, Italy

PEC: aospterni@postacert.umbria.it

Operative Unit Number 2:

Address: Via della Pineta Sacchetti, 217, Roma (RM) 00168, Italy

PEC: protocollo.generale.gemelli@pec.it

Operative Unit Number 3:

Address: Piazza dell'Università, 1, Perugia (PG) 06123, Italy

PEC: protocollo@cert.unipg.it

Operative Unit Number 4:

Address: Strada Prov. 127 Acquaviva, Santeramo Km, 4, 100 Acquaviva delle Fonti (BA) 70021, Italy

PEC: protocollo.miulli@legalmail.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: -

PEC: -



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Trastulli

First Name: Stefano

Last name at birth: Trastulli

Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:26430097600

ORCID ID:0000-0002-4522-6551

RESEARCH ID:AIB-8727-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Terni

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: S.C. Chirurgia Digestiva e d'Urgenza

Street: Via Tristano di Joannuccio

Postcode / Cedex: 05100

Town: Terni

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Perugia, Perugia, Italy	PhD	Medical Biotechnology	2015	2019
University of Perugia, Perugia, Italy	Specialization / Specializzazione	General Surgery	2009	2015
University of Perugia, Perugia, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2000	2008

Personal Statement:

Dr. Trastulli main research interests included both digestive oncological surgery and bariatric/metabolic gastrointestinal surgery. Dr. Trastulli conducting his surgical activities in the Digestive and Emergency Unit of the Santa Maria Hospital in Terni that is a high volume surgical center for colorectal and upper GI oncological diseases. During his Ph.D. project in Medical Biotechnology, he also obtains educational background on the genetic and molecular bases of diseases and the practical laboratory techniques. In the last years, Dr. Trastulli participates in the design and conduction of several funded research projects encompassing the treatment of oncological digestive disease, metabolic gastrointestinal surgery, and translational research also in the animal model.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Santa Maria Hospital	Unit of Digestive and Emergency Surgery	Terni, Italy	Attending Surgeon	2015	2022



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Other awards and honors

- SELECTED UMBRIA REGION REPRESENTATIVE FOR THE ITALIAN SOCIETY OF BARIATRIC AND METABOLIC DISEASES SURGERY (2019-2021)
- Best oral presentation, 5th Worldwide Congress of Clinical Robotic Surgery Association (CRSA), Washington D.C., USA, 2013
- Best poster, 3° edition Premio Flaminio Fidanza, Spazio alle Idee, International Mediterranean Meeting Nutrition and Metabolism, Florence, 2014
- Best poster, 7° Clinical Robotic Surgery Association (CRSA) Worldwide Congress, Chicago, Illinois, USA, 2015

Other CV informations

- Editor position (since 2013 to now) in the Cochrane Hepato-Biliary Group (CHBG)", Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), ISSN 1469-493X, <https://hbg.cochrane.org/editorial-team>
- Co-founder and associate Editor of the "Journal of Gastric Surgery" (<https://www.journalofgastricsurgery.com/index.php/JGS/about/editorialTeam>)
- Editor position: "World Journal of Gastrointestinal Endoscopy" (ISSN 1948-5190, online) (2013 to 2018)
- Academic Editor position: "Medicine" (ISSN: 0025-7974), Wolters Kluwer (2014 to 2018)
- Editor position "World Journal of Meta-analysis" (ISSN 2308-3840, online) (2013 to 2018)
- MEMBER OF THE INTERNATIONAL FEDERATION FOR THE SURGERY OF OBESITY AND METABOLIC DISEASES (IFSO)
- MEMBER OF THE ITALIAN SOCIETY OF BARIATRIC AND METABOLIC DISEASES SURGERY (SICOB)

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Laparoscopic compared with open d2 gastrectomy on perioperative and long-term, stage stratified oncological outcomes for gastric cancer: A propensity score matched analysis of the imigastric database	Article	4526	13	2021	10.3390/cancers13184526	34572753	0	F
Rationale and design of the Early Sleeve gastrectomy In New Onset Diabetic Obese Patients (ESINODOP) trial	Article	748-753	55	2017	10.1007/s12020-016-0996-4	27259508	1	F
Colonic explosion during treatment of radiotherapy complications in prostatic cancer	Article	915-918	4	2012	10.3892/ol.2012.873	23162622	3	F
Enhanced Recovery after Surgery (ERAS): a Systematic Review of Randomised Controlled Trials (RCTs) in Bariatric Surgery	Review	5071-5085	30	2020	10.1007/s11695-020-05000-6	32981000	7	L
Indocyanine green fluorescence angiography versus standard intraoperative methods for prevention of anastomotic leak in colorectal surgery: meta-analysis	Systematic review and meta-analysis	359-372	108	2021	10.1093/bjs/znaa139	33778848	9	F
Ghost ileostomy after anterior resection for rectal cancer: A preliminary experience	Article	997-1007	396	2011	10.1007/s00423-011-0793-8	21479620	35	C
Rectal washout and local recurrence in rectal resection for cancer: A meta-analysis	Systematic review and meta-analysis	1313-1321	14	2012	10.1111/j.1463-1318.2011.02903.x	22150936	46	C
Robotic right hemicolectomy: Analysis of 108 consecutive procedures and multidimensional assessment of the learning curve	Article	28-36	26	2017	10.1016/j.suronc.2016.12.005	28317582	49	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Robotic versus laparoscopic approach in colonic resections for cancer and Benign diseases: Systematic review and meta-Analysis	Systematic review and meta-analysis	e0134062	10	2015	10.1371/journal.pone.0134062	26214845	58	F
Robotic right colectomy for cancer with intracorporeal anastomosis: Short-term outcomes from a single institution	Article	807-814	28	2013	10.1007/s00384-012-1604-6	23114476	63	F
Is laparoscopic right colectomy more effective than open resection? A meta-analysis of randomized and nonrandomized studies	Systematic review and meta-analysis	e447-69	14	2012	10.1111/j.1463-1318.2012.03054.x	22540533	90	C
Robotic right colectomy with intracorporeal anastomosis compared with laparoscopic right colectomy with extracorporeal and intracorporeal anastomosis: a retrospective multicentre study	Article	1512-1521	29	2015	10.1007/s00464-014-3835-9	25303905	118	F
Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials	Systematic review and meta-analysis	e277-96	14	2012	10.1111/j.1463-1318.2012.02985.x	22330061	196	F
Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: A systematic review of randomized trials	Systematic review	816-829	9	2013	10.1016/j.soard.2013.05.007	23993246	197	F
Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing single-incision versus conventional laparoscopic cholecystectomy	Systematic review and meta-analysis	191-208	100	2013	10.1002/bjs.8937	23161281	229	F
Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: Systematic review and meta-analysis of short-term outcome	Systematic review and meta-analysis	e134-56	14	2012	10.1111/j.1463-1318.2011.02907.x	22151033	279	F

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

** Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
Robotic right hemicolectomy: Analysis of 108 consecutive procedures and multidimensional assessment of the learning curve	Article	28-36	26	2017	10.1016/j.suronc.2016.12.005	28317582	49	
Robotic right colectomy with intracorporeal anastomosis compared with laparoscopic right colectomy with extracorporeal and intracorporeal anastomosis: a retrospective multicentre study	Article	1512-1521	29	2015	10.1007/s00464-014-3835-9	25303905	118	
Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: A systematic review and meta-analysis	Systematic review and meta-analysis	14-21	22	2013	10.1016/j.suronc.2012.10.003	23183301	251	
Robotic right colectomy for cancer with intracorporeal anastomosis: Short-term outcomes from a single institution	Article	807-814	28	2013	10.1007/s00384-012-1604-6	23114476	63	
Intracorporeal versus extracorporeal anastomosis during laparoscopic right hemicolectomy-Systematic review and meta-analysis	Systematic review and meta-analysis	1-13	22	2013	10.1016/j.suronc.2012.09.002	23116767	104	



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: A RCT is needed	Review	e111-23	21 (3)	2012	10.1016/j.suronc.2012.04.004	22770982	147
Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer.	Systematic review and meta-analysis	CD008997	15 (8)	2012	10.1002/14651858.CD008997.pub2	22895981	165
Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer.	Systematic review and meta-analysis	CD006317	13 (6)	2012	10.1002/14651858.CD006317.pub3	22696357	166
Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials	Systematic review and meta-analysis	e277-e296	14	2012	10.1111/j.1463-1318.2012.02985.x	22330061	196
Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: Systematic review and meta-analysis of short-term outcome	Systematic review and meta-analysis	e134-e156	14	2012	10.1111/j.1463-1318.2011.02907.x	22151033	279

** Autocertificated

Grant							
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed	
Fondazione Cassa di Risparmio di Terni e Narni (CARIT)	Santa Maria Hospital Terni	Since 2014	Robotic, Laparoscopic and Open Surgery for Gastric Cancer Compared on Surgical, Clinical and Oncological Outcomes. Establishing a Multi-Institutional Registry	Collaborator	60,00	-	
Umbria Region (Italian Ministry of Health authorization n° 158/2019-PR)	Santa Maria Hospital, terni, Italy	since 2019	Bariatric Surgery versus conventional medical treatment in obese diabetics rats	Collaborator	98,00	-	
Ethicon Endosurgery (Application number: IIS 14-604. The Ethicon Global Review Committee approved the project on 21/08/2014)	Santa Maria Hospital Terni, Italy	since 2014 (PI position started in 2022)	Laparoscopic sleeve gastrectomy versus conventional medical therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and Body Mass Index 30-42 Kg/m2: a randomized clinical trial	Coordinator	821,95	-	



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Desiderio

First Name: Jacopo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Co-Pi

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 23.0

Scopus Author Id:50161321700

ORCID ID:0000-0003-2883-4560

RESEARCH ID:AAD-1926-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Terni

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: S.C. Chirurgia Digestiva e d'Urgenza

Street: Piazzale Tristano di Joannuccio 1

Postcode / Cedex: 05100

Town: Terni

Phone:

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"Sapienza" University of Rome - Department of Surgical Sciences	PhD	PhD degree in Advanced Surgical Technologies	2018	2022
University of Pisa - Department of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, Pisa	Master's Degree / Laurea Magistrale	Master in Advanced Hepato-Pancreatic and Transplant Surgery	2017	2018
University of Perugia, Perugia	Specialization / Specializzazione	General Surgery	2011	2017
University of Perugia, Perugia	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2004	2010

Personal Statement:

The activity provided by the researcher will be focused on the general coordination of the study, close working relationship with the PI, management of all the study steps, and relationship with the regulatory body.

From a clinical point of view, Dr. Desiderio will take care of the selection and enrollment of patients and the collection of biological samples needed for research purposes.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Perugia - St. Mary's Hospital of Terni	Department of Digestive Surgery	Terni	Resident in General Surgery	2011	2017
St. Mary's Hospital of Terni	Department of Digestive Surgery	Terni	Attending Surgeon	2018	2022

Other awards and honors

- 1.YOUNG INVESTIGATOR AWARD. 13th International Gastric Cancer Congress. Prague, 2019
- 2.BEST ORAL AWARD. 12th International Gastric Cancer Congress. Beijing, 2017
- 3.TRAVEL GRANT. 15th World Congress of Endoscopic Surgery. Shanghai, 2016
- 4.EUROPEAN SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY MAJOR FELLOWSHIP GRANT 2015-2016
- 5.BEST POSTER AWARD. 7th Clinical Robotic Surgery Association Worldwide Congress, Chicago, 2015
- 6.WINNER OF THE 3rd INTERNATIONAL PRIZE at the Nutrition and Metabolism Congress, Florence 2014

Other CV informations

-

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Current status of minimally invasive surgery for gastric cancer: A literature review to highlight studies limits	Review	34-40	17	2015	10.1016/j.ijso.2015.02.021	25758348	36	L
Is inferior mesenteric artery ligation during sigmoid colectomy for diverticular disease associated with increased anastomotic leakage? A meta-analysis of randomized and non-randomized clinical trials	Review	e521-9	14	2012	10.1111/j.1463-1318.2012.03103.x	22632654	52	C
Minimally invasive surgery for gastric cancer: A comparison between robotic, laparoscopic and open surgery	Article	2376-2384	23	2017	10.3748/wjg.v23.i13.2376	28428717	61	L
Treatment of Hinchey stage III-IV diverticulitis: A systematic review and meta-analysis	Review	447-457	28	2013	10.1007/s00384-012-1622-4	23242271	96	C
Intracorporeal versus extracorporeal anastomosis during laparoscopic right hemicolectomy-Systematic review and meta-analysis	Review	1-13	22	2013	10.1016/j.suronc.2012.09.002	23116767	104	C
Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: A systematic review of randomized trials	Review	816-829	9	2013	10.1016/j.soard.2013.05.007	23993246	197	C
Analysis of long-term results after liver surgery for metastases from colorectal and non-colorectal tumors: A retrospective cohort study	Article	25-30	30	2016	10.1016/j.ijso.2016.04.004	27102326	15	L
Robotic rectal resection for cancer: A prospective cohort study to analyze surgical, clinical and oncological outcomes	Article	1456-1461	12	2014	10.1016/j.ijso.2014.11.012	25463766	12	C



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Colonic explosion during treatment of radiotherapy complications in prostatic cancer	Article	915-918	4	2012	10.3892/ol.2012.873	23162622	3	C
Long-term survival of patients with stage II and III gastric cancer who underwent gastrectomy with inadequate nodal assessment	Article	1463-1483	3 (11)	2021	10.4240/wjgs.v13.i11.1463	34950434	0	F
Gastrectomy for stage IV gastric cancer: a comparison of different treatment strategies from the SEER database	Article	7150	11	2021	10.1038/s41598-021-86352-6	33785761	3	F
Enhanced recovery after surgery for gastric cancer (ERAS-GC): Optimizing patient outcome	Review	11	5	2020	10.21037/TGH.2019.10.04	32190779	13	F
Fluorescence image-guided lymphadenectomy using indocyanine green and near infrared technology in robotic gastrectomy	Review	568-570	30 (5)	2018	10.21147/j.issn.1000-9604.2018.05.11	30510369	13	F
Laparoscopic sleeve gastrectomy and medical management for the treatment of type 2 diabetes mellitus in non-morbidly obese patients: A single-center experience	Article	281-288	15	2013	10.1089/dia.2012.0308	23406367	16	F
Could radiofrequency ablation replace liver resection for small hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis? A 5-year follow-up	Article	55-62	398	2013	10.1007/s00423-012-1029-2	23224564	23	F
Laparoscopic versus open left colectomy in patients with sigmoid colon cancer: Prospective cohort study with long-term follow-up	Article	745-750	12	2014	10.1016/j.ijso.2014.05.074	24887011	22	F
Enhanced recovery after surgery for gastric cancer patients improves clinical outcomes at a US cancer center	Article	230-241	18	2018	10.5230/jgc.2018.18.e24	30276000	25	F
Robotic gastric resection of large gastrointestinal stromal tumors	Article	191-196	11	2013	10.1016/j.ijso.2013.01.002	23321346	28	F
Robotic, laparoscopic and open surgery for gastric cancer compared on surgical, clinical and oncological outcomes: A multi-institutional chart review. A study protocol of the International study group on Minimally Invasive surgery for GASTRIC Cancer-IMIGASTRIC	Article	e008198	5	2015	10.1136/bmjopen-2015-008198	26482769	30	F
The 30-year experience: A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer	Review	1-14	79	2017	10.1016/j.ejca.2017.03.030	28456089	136	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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ethicon Endosurgery (Application number: IIS 14-604. The Ethicon Global Review Committee approved the project on 21/08/2014)	Santa Maria Hospital Terni, Italy	since 2014	Laparoscopic sleeve gastrectomy versus conventional medical therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and Body Mass Index 30-42 Kg/m2: a randomized clinical trial	Collaborator	821,95	-
Fondazione Cassa di Risparmio di Terni e Narni (CARIT)	Santa Maria Hospital Terni	since 2014	Robotic, Laparoscopic and Open Surgery for Gastric Cancer Compared on Surgical, Clinical and Oncological Outcomes. Establishing a Multi-Institutional Registry	Collaborator	60,00	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

2.3 Research Collaborators n. 1

Last Name: DI SANTE

First Name: GABRIELE

Last name at birth:

Gender: M

Title: Collaboratore principale

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:57201341707

ORCID ID:0000-0001-6608-3388

RESEARCH ID:N-5294-2018

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Sezione di Anatomia Umana Clinica e Forense

Street: Piazza Lucio Severi 1

Postcode / Cedex: 06132

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome	Specialization / Specializzazione	Clinical Pathology	2011	2016
Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome	PhD	Molecular and Cellular Cardiology	2007	2011
Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1999	2007

Personal Statement:

Dr. Di Sante has been interested in the basic immunological mechanisms that sustain immune disorders and tumor progression, in addressing the processes involved in epitope evasion from tolerance and the identification and characterization of the reactive T cell repertoire(s). During his PhD program and his Post Doc/Fellowship, he served as MD for patients affected by different immune disorders, completing his expertise with animal models and basic research with a clinical/translational approach. Since November 2021 he achieved the role of Assistant Professor in Human Anatomy at the University of Perugia, School of Medicine, where he has recently established his research laboratory and his current research activity is focused on host-pathogen interactions in immunomediated diseases.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Perugia	Human Anatomy	Perugia	Assistant Professor	2021	2022
Università Cattolica del Sacro Cuore	General Pathology	Rome	Assistant Professor	2020	2021
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli	IRCCS Tumor Immunology	Rome	Research Fellow	2020	2020
Università Cattolica del Sacro Cuore	Tumor Immunology	Rome	Research Fellow and Grant Manager	2017	2020
Università Cattolica del Sacro Cuore	Rheumatology	Rome	Post-Doc	2015	2017
Università Cattolica del Sacro Cuore	Immunology and Pathology Lab	Rome	Post-Doc	2011	2017
University of "Bretagne Occidentale"	Cardiology	Brest	Visiting student	2003	2004

Other awards and honors

Best 2021 Publication award and Prize at Università Cattolica. MD and PhD degrees with excellence and Residency degree with excellence cum laude. Funds obtained as Principal Investigator or Head of Operative Unit or Collaborator: FISM 2009-2010 PRIN 2010-2011, PRIN 2010-2012, FISM 2011-2012, Don Carlo Gnocchi Foundation 2011-2013, AIRC 2017-2020, FISM 2017-2020, FISM 2018-2020, AIRC IG 2019-2021, Foundation of the Bank of Perugia 2021-present

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Rende	Last name at birth:
First Name: Mario	Gender: M
Title: Collaboratore Principale	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth:	Place of Birth:
Official H index (Scopus or Web of Science): 18.0	
Scopus Author Id: 6701454546	ORCID ID: 0000-0002-5766-6394 RESEARCH ID: AHH-2552-2022

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Perugia
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Sezione di Anatomia Umana Clinica e Forense
Street: Polo di Medicina, Piazzale Severi sn
Postcode / Cedex: 06123 Town: Sant'Andrea delle Fratte Perugia
Phone: Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Catholic University School of Medicine, Rome Residency -	Specialization / Specializzazione	Neurosurgery	1984	1988
Catholic University School of Medicine, Rome	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	1977	1983

Personal Statement:

His major international contribution has been the study and development of an experimental model of Spina Bifida and the study of receptors for Nerve Growth Factor (NGF) in the spinal cord after injury, in extra-nervous neoplasms and during Alzheimer's disease. He was Visiting Professor at the Dept. of Biology and Neurobiology at the University of California San Diego. One of his main topic of research is S100B in neurodegenerative diseases. Experience in immunofluorescence, cytochemistry and immunocytochemistry, histochemistry, cell culture, Western-blotting, PCR and RT-PCR, cell proliferation and vitality assays, ELISA, cell migration and invasivity assays, soft agar, laboratory animal models (mouse, rat, rabbit).

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Perugia, School of Medicine	Human Anatomy	Perugia	Full Professor	2001	2022
University of Perugia, School of Medicine	Dept. Human Anatomy	Rome	Associate Professor	1992	2001
Catholic University, School of Medicine	Dept. Human Anatomy	Rome	Assistant Professor	1983	1992
Catholic University, School of Medicine	Dept. Human Anatomy	Rome	Post-Graduate	1983	1988

Other awards and honors

MD degree and Residency degree cum laude

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Sali

First Name: Michela

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaboratore Principale

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: SOUTH AFRICA

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:23019660200

ORCID ID:0000-0003-3609-2990

RESEARCH ID:B-1350-2019

Contact address

Current organisation name: Fondazione Policlinico Gemelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Istituto di Microbiologia

Street: Largo Gemelli,8

Postcode / Cedex: 00168

Town: Roma

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome (Italy)	Specialization / Specializzazione	Specialty school in Microbiology and Virology	2006	2010
Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome (Italy)	PhD	Microbiology - Mycobacteriology	2003	2006
Università degli Studi "La Sapienza" - Rome	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biological Sciences	1997	2003

Personal Statement:

Michela Sali has a solid experience as a microbiologist, with a strong background in molecular microbiology and immunological characterization of host responses against viral and bacterial infections; As part of the project, she will be responsible of the UO2. The main activities of Prof. Sali will focus on the evaluation of impact of microbes on host immune response.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università Cattolica del Sacro Cuore	Istituto di Microbiologia	Rome	Assistant Professor	2011	2022
Università Cattolica del Sacro Cuore 2004 2011	Istituto di Microbiologia	Rome	Postgraduate research scholarship	2004	2011
Istituto Superiore di Sanità	Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria	Rome (Italy)	-	2001	2004

Other awards and honors

-

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: SURGO

First Name: ALESSIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaboratore principale

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 11.0

Scopus Author Id:54390002900

ORCID ID:000-0003-4502-9635

RESEARCH ID:ABC-6346-2021

Contact address

Current organisation name: Ospedale Generale Regionale F. Miulli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: S.C. Radioterapia Oncologica

Street: Ospedale Generale Regionale F.Miulli

Postcode / Cedex: 70021

Town: Acquaviva delle Fonti

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan, European Institute of Oncology, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Radiation Oncology	2011	2016
University of Bari, Bari, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Master's degree in Medicine	2003	2010

Personal Statement:

Alessia Surgo will be responsible of radiation treatment. She will take care of patient recruitment, evaluation of radiation treatment plan and radiation treatment delivery. Alessia will also clinically evaluate patients under treatment to record acute toxicity and at the end of treatment for late toxicity. Alessia will take care of the follow-up data.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
General Regional Hospital F. Miulli, Acquaviva delle Fonti (Bari) 01.07.2019 To date	Radiation Oncology Department	Acquaviva delle Fonti (BA) Italy	Radiation Oncologist	2019	2022
European Institute of Oncology	Radiation Oncology Department	Milan, Italy	Radiation oncologist	2019	2019
European Institute of Oncology	Department of Radiotherapy	Milan, Italy	Clinical fellowship FIEO (European Institute of Oncology Foundation)	2017	2018
European Institute of Oncology	Department of Radiotherapy	Milan, Italy	Clinical fellowship FUV (Umberto Veronesi Foundation)	2017	2017

Other awards and honors

¿Laudato Medico 2018¿ Award, Fondazione Umberto Veronesi

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: DE MAIO

First Name: FLAVIO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Collaboratore Principale

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 16.0

Scopus Author Id:55903165100

ORCID ID:0000-0002-4744-9820

RESEARCH ID:J-9452-2018

Contact address

Current organisation name: Fondazione Policlinico Gemelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Istituto di Microbiologia

Street: L.go A. Gemelli 8

Postcode / Cedex: 00168

Town: Roma

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Istituto di Microbiologia e Virologia Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome	Specialization / Specializzazione	Clinical Microbiology and Virology	2012	2017
Istituto di Microbiologia e Virologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy	PhD	Characterization of Mycobacterium tuberculosis virulence determinants with a particular focus on PE_PGRS proteins	2017	2021

Personal Statement:

Flavio De Maio will be responsible of evaluating microbial signature in biopsy and stool specimens. Giving his expertise in next generation sequencing techniques, especially in metabarcoding, microbial communities will be obtained by sequencing 16s hypervariable regions. He will also perform bioinformatic and statistical analysis to describe and compare microbiota signatures and to associate microbial data with other clinical factors.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Superiore di Sanità (ISS)	Istituto Superiore di Sanità (ISS)	Roma	Post lauream scholarship	2015	2016
Università Cattolica del Sacro Cuore	Istituto di Microbiologia e Virologia	Roma	Post lauream scholarship	2017	2017
Università Cattolica del Sacro Cuore	Istituto di Microbiologia e Virologia, Dipartimento di Scienze di Laboratorio ed Infettivologiche	Roma	IRCCS Researcher	2019	2021
Università Cattolica del Sacro Cuore	Istituto di Microbiologia e Virologia, Dipartimento di Scienze di Laboratorio ed Infettivologiche	Roma	Microbiologo	2021	2022

Other awards and honors

Travel grant for the 16th ESCMID Summer School, Borstel, Germany

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: GEMINI

First Name: ALESSANDRO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Collaboratore Principale

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:55639330200

ORCID ID:0000-0001-6691-0881

RESEARCH ID:AAC-9022-2019

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Terni

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: S.C. Chirurgia Digestiva e d'Urgenza

Street: Viale Tristano di Joannuccio

Postcode / Cedex: 05100

Town: Terni

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Perugia, Perugia, italia	Specialization / Specializzazione	CHIRURGIA GENERALE	2012	2017
Università degli studi di Perugia, Perugia, Italia	Master's Degree / Laurea Magistrale	MEDICINA E CHIRURGIA	2005	2011

Personal Statement:

Dr. Gemini will be a principal collaborator in all steps of the study development and conduction. His activities encompass several surgical fields including colorectal and hepato-biliary oncological surgery. He is an attending surgeon at the UO1 and will have a supporting role in the screening, selection, and study follow-up phases.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliera Santa Maria	Chirurgia Digestiva e d'Urgenza	Terni, Italia	Dirigente medico I livello	2018	2022

Other awards and honors

- Vincitore di Application IGCC2017-VPCI, Peking University Cancer Hospital & Institute, April 24-28, 2017



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

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

Last Name: BARTOLINI

First Name: DESIRE'E

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaboratore U40

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 19.0

Scopus Author Id:55704993300

ORCID ID:000000033849757X

RESEARCH ID:K53192016

Contact address

Current organisation name: Ospedale Generale Regionale F. Miulli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: S.C. Radioterapia Oncologica

Street: Istituti Biologici, via del Giochetto, Dip. Scienze Farmaceutiche

Postcode / Cedex: 06126

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Perugia, Perugia	PhD	Cell biology and Biochemistry	0	2016
University of Perugia, Perugia	Master's Degree / Laurea Magistrale	Pharmaceutical Biotechnology	0	2011
University of Perugia, Perugia	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnology	0	2008

Personal Statement:

Dr. Bartolini will be in charge of metabolomics (targeted and untargeted methods and techniques, vitamin metabolism, lipidomics), oxidant/redox stress and inflammation (biomarkers and pathogenic role in chronic diseases), glutathione S-transferase, glutathione and sulphur-containing amino acids (interactions, metabolism, redox), chemotherapy and chemoprevention of drug-resistant cancers; positive hormesis and post-translational modification of proteins (proteomics, relevance to biology, medicine and cancer).

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Perugia	Department of Pharmaceutical Sciences	Perugia, Italy	Assistant Professor and Research fellow (RTD-B)	2022	2022
University of Perugia	Dept. of Chemistry, Biology and Biotechnology (CBB)	Perugia, Italy	Post doc research Fellow	2021	2022
University of Perugia	Dept. of Pharmaceutical Sciences, Section of Applied Biochemistry and Nutrition Sciences	Perugia, Italy	Post- doc research Fellow	2020	2021
University of Perugia	Dept. of Pharmaceutical Sciences	Perugia, Italy	Contract of Collaboration (Pharmacy POT project)	2019	2020
University of Perugia	Dept. of Pharmaceutical Sciences, Section of Applied Biochemistry and Nutrition Sciences	Perugia, Italy	Post-doc Research fellow	2019	2020
University of Perugia	Dept. of Pharmaceutical Sciences, Section of Applied Biochemistry and Nutrition Sciences	Perugia, Italy	Post-doc two-years FIRC-AIRC Fellow	2017	2019
University of Perugia	Dept. of Pharmaceutical Sciencea	Perugia, Italy	Research Fellow	2016	2017
University of Perugia	Dept. of Pharmaceutical Sciences	Perugia, Italy	Research Fellow	2015	2016
University of Perugia	Dept. of Internal Medicine	Perugia, Italy	PhD Fellow	2012	2015
Fondazione MultiMedica Onlus, Research	Science and Technology Pole MultiMedica, Laboratory of Oncology Research	Milan, Italy	Collaborator	2011	2012

Other awards and honors

- Two-years FIRC-AIRC Fellowship founded by Movimento Turismo del Vino (2017-2019). Project title: ζ Therapeutic targeting of the Glutathione S-transferase interactome in human hepatocarcinoma ζ .
- Travel Award SFRR-E 2018 for 19th SFRR Biennial Meeting 4-7 June 2018, Lisbon, Portugal
- Award SFRR-E 2020 ζ for SFRR-E 2021 Online Congress, 15-18 June 2021.

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

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

Last Name: Gregucci

First Name: Fabiana

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaboratore U40

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 11.0

Scopus Author Id:57199512204

ORCID ID:0000-0002-9947-9650

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Ospedale Generale Regionale F. Miulli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: S.C. Radioterapia Oncologica

Street: Strada Provinciale 127

Postcode / Cedex: 70021

Town: Acquaviva della Fonti

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Padua	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Study	2003	2010
University of Padua	Specialization / Specializzazione	Radiation Oncology	2013	2018

Personal Statement:

In my responsibility, I will take care of the radiotherapy treatment in rectal cancer

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Ospedale Generale Regionale F. Miulli	Radiation Oncology	Strada Prov. 127 Acquaviva S. Santeramo Km. 4,100 70021 Acquaviva delle Fonti (BA)	Consultant	2019	2022

Other awards and honors

Borsa di Studio AIRO 2017 Under 35 per progetto internazionale di formazione
BORSA DI RICERCA LILT (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SURGO ALESSIA	Linac-based STereotactic Arrhythmia Radioablation (STAR) for ventricular tachycardia: a treatment planning study	Article	1223-1228	39	2021	10.1007/s11604-021-01159-9	34241797	2	C
DI SANTE GABRIELE	Translational research in the era of precision medicine: Where we are and where we will go	Review	216	11	2021	10.3390/jpm11030216	33803592	13	C
DE MAIO FLAVIO	COVID-19 influences lung microbiota dynamics and favors the emergence of rare infectious diseases: A case report of Hafnia Alvei pneumonia.	Article	173-175	64	2021	10.1016/j.jcrc.2021.04.008	33957578	5	O
DE MAIO FLAVIO	Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: clinical features and potential inference with lung dysbiosis	Article	197	25	2021	10.1186/s13054-021-03623-4	34099016	11	O
Sali Michela	Cytokine profile in an adolescent with pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19	Article	E213-E215	39	2020	10.1097/INF.00000000000002802	32677813	10	O
Gregucci Fabiana	Present clinical practice of breast cancer radiotherapy in Italy: a nationwide survey by the Italian Society of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) Breast Group	Article	674-682	125	2020	10.1007/s11547-020-01147-5	32078120	15	F
GEMINI ALESSANDRO	A hospital protocol for decision making in emergency admission for acute diverticulitis: Initial results from small cohort series	Article	1-17	56	2020	10.3390/medicina56080371	32722066	1	C
DE MAIO FLAVIO	Nasopharyngeal Microbiota Profiling of SARS-CoV-2 Infected Patients	Article	NOT_FOUND	22	2020	10.1186/s12575-020-00131-7	NOT_FOUND	29	F
DE MAIO FLAVIO	Improved binding of SARS-CoV-2 Envelope protein to tight junction-associated PALS1 could play a key role in COVID-19 pathogenesis	Article	592-597	22	2020	10.1016/j.micinf.2020.08.006	32891874	23	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Gregucci Fabiana	Present clinical practice of breast cancer radiotherapy in Italy: a nationwide survey by the Italian Society of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) Breast Group	Article	674-682	125	2020	10.1007/s11547-020-01147-5	32078120	17	F
Gregucci Fabiana	Intensity-modulated radiotherapy and hypofractionated volumetric modulated arc therapy for elderly patients with breast cancer: comparison of acute and late toxicities	Article	309-314	124	2019	10.1007/s11547-018-0976-2	30547358	15	C
Gregucci Fabiana	Linac-based radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy with flattening filter-free volumetric modulated arc therapy in elderly patients: A mono-institutional experience on 110 brain metastases	Article	218-225	195	2019	10.1007/s00066-018-1405-0	30478669	19	F
SURGO ALESSIA	Stereotactic radiation therapy in oligometastatic colorectal cancer: outcome of 102 patients and 150 lesions	Article	331-342	36	2019	10.1007/s10585-019-09976-z	31165360	9	O
SURGO ALESSIA	Stereotactic radiation therapy in oligometastatic colorectal cancer: outcome of 102 patients and 150 lesions	Article	331-342	36	2019	10.1007/s10585-019-09976-z	31165360	12	O
Gregucci Fabiana	First experience and clinical results using a new non-coplanar mono-isocenter technique (HyperArc ζ) for Linac-based VMAT radiosurgery in brain metastases	Article	193-200	145	2019	10.1007/s00432-018-2781-7	30382369	30	C
GEMINI ALESSANDRO	The role of grade of injury in non-operative management of blunt hepatic and splenic trauma: Case series from a multicenter experience	Article	e16746	98	2019	10.1097/MD.00000000000016746	31464904	6	C
DE MAIO FLAVIO	First bloodstream infection caused by <i>Prevotella copri</i> in a heart failure elderly patient with <i>Prevotella</i> -dominated gut microbiota: A case report	Article	44	11	2019	10.1186/s13099-019-0325-6	NOT_FOUND	6	O
SURGO ALESSIA	Ablative stereotactic radiotherapy for oligometastatic colorectal cancer: Systematic review	Review	91-101	129	2018	10.1016/j.critrevonc.2018.06.005	30097241	37	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Sali Michela	Combined use of Quantiferon and HBHA-based IGRA supports tuberculosis diagnosis and therapy management in children	Article	526-533	77	2018	10.1016/j.jinf.2018.09.011	30267797	19	F
Rende Mario	Anticarcinogenic activities of sulforaphane are influenced by Nerve Growth Factor in human melanoma A375 cells	Article	154-161	113	2018	10.1016/j.fct.2018.01.051	29407470	9	L
Rende Mario	Antitumor activity and expression profiles of genes induced by sulforaphane in human melanoma cells	Article	2547-2569	57	2018	10.1007/s00394-017-1527-7	28864908	27	O
BARTOLINI DESIRE'E	Nrf2-p62 autophagy pathway and its response to oxidative stress in hepatocellular carcinoma	Review	54-71	193	2018	10.1016/j.trsl.2017.11.007	29274776	91	F
SURGO ALESSIA	Recent advances in radiation oncology	Review	785	11	2017	10.3332/ecancer.2017.785	NOT_FOUND	80	O
Rende Mario	?-NGF and ?-NGF receptor upregulation in blood and synovial fluid in osteoarthritis	Article	1045-1054	398	2017	10.1515/hsz-2016-0280	28253191	25	O
GEMINI ALESSANDRO	Robotic right hemicolectomy: Analysis of 108 consecutive procedures and multidimensional assessment of the learning curve	Article	28-36	26	2017	10.1016/j.suronc.2016.12.005	28317582	49	O
GEMINI ALESSANDRO	New totally intracorporeal reconstructive approach after robotic total gastrectomy: Technical details and short-term outcomes	Article	4293-4302	23	2017	10.3748/wjg.v23.i23.4293	28694670	7	O
DI SANTE GABRIELE	MicroRNA-34a dependent regulation of AXL controls the activation of dendritic cells in inflammatory arthritis	Article	15877	8	2017	10.1038/ncomms15877	28639625	52	O
Rende Mario	The bile acid receptor GPBAR1 (TGR5) is expressed in human gastric cancers and promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cell lines	Article	61021-61035	7	2016	10.18632/oncotarget.10477	27409173	27	O
GEMINI ALESSANDRO	Laparoscopic peritoneal lavage: Our experience and review of the literature	Article	83-87	11	2016	10.5114/wiitm.2016.60236	NOT_FOUND	6	C
DI SANTE GABRIELE	PE-PGRS33 contributes to Mycobacterium tuberculosis entry in macrophages through interaction with TLR2	Article	e0150800	11	2016	10.1371/journal.pone.0150800	26978522	40	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Sali Michela	HPV and EBV Infections in Neck Metastases from Occult Primary Squamous Cell Carcinoma: Another Virus-Related Neoplastic Disease in the Head and Neck Region	Article	979-984	22	2015	10.1245/s10434-015-4808-5	26286196	19	O
Rende Mario	Gene Expression and Localization of NGF and Its Cognate Receptors NTRK1 and NGFR in the Sex Organs of Male Rabbits	Article	918-925	50	2015	10.1111/rda.12609	26392300	35	O
BARTOLINI DESIRE'E	Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ros production in endothelial cells and cardiomyocytes	Article	e0115686	10	2015	10.1371/journal.pone.0115686	25671635	161	O
Sali Michela	Human papillomavirus (HPV) infection in squamous cell carcinomas arising from the oropharynx: Detection of HPV DNA and p16 immunohistochemistry as diagnostic and prognostic indicators - A pilot study	Article	1115-1120	89	2014	10.1016/j.ijrobp.2014.04.044	25035216	32	O
DI SANTE GABRIELE	Immunomodulation by gut microbiota: Role of toll-like receptor expressed by T cells	Review	586939	2014	2014	10.1155/2014/586939	25147831	42	C
DI SANTE GABRIELE	Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Analysis of various compartments including the synovial tissue	Article	R66	15	2013	10.1186/ar4243	23777892	41	O
BARTOLINI DESIRE'E	Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms	Article	1218-1231	167	2012	10.1111/j.1476-5381.2012.02050.x	22624859	79	O

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

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

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.





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano



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 contacts Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	<input checked="" type="checkbox"/>
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

5 – Description Project

Summary description

The current standard of cure for Rectal Cancer is chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy. The combination of radiotherapy (RT) with immunotherapy triggered new questions about the mechanisms of action of RT-mediated antitumor immune responses. In this context the intestinal microbiome plays a critical role with direct correlations among specific bacteria and T cell development. In this project we aim to evaluate how and whether the perturbation of the gut microbiome can modulate the antitumor effects of RT. We plan to define the possible mechanisms through which specific microbes may directly or indirectly contribute to the response to treatment and to try to identify novel significant risk

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Umbria</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano</p>

factors, predictors and prognostic markers by defining the role of microbiome and associated immune profile as determinants of response to RT. Furthermore, we aim to investigate the role of rectal microbiome and its abnormalities in the etiology of radiation proctitis.

Background / State of the art

The gut microbiome harbors one the most diverse microbiome including more than 770 species of bacteria. Some of them have been associated with certain cancers, as is the case of *Fusobacterium nucleatum*, a species highly represented in the oral cavity, in colorectal cancer. These findings support a role of microbiome, in influencing the interaction of immune cells with tumor cells, which has been postulated to play a pivotal role in cancer progression. Moreover, in line with our working hypothesis, it has been demonstrated that the gut microbiome impacts the antitumor effects of adoptive cell therapy and it has been described how its alterations after hypofractionated RT is able to improve RT efficacy in a mouse model. The growing knowledge about GALT and its components opened in the last decades interests about the unconventional T cells, widely represented in this tissue and connected to microbiome. Mucosa-associated invariant T (MAIT) cells are part of this innate-like T cell compartment, able to recognize bacterial antigens presented through non-classical major histocompatibility complex. They are both resident in the mucosa, in lymphoid tissues and organs and can account for up to 10% of circulating T cells. In human cancers it has been shown an accumulation of these cells in colon adenocarcinoma with a reduced capability to produce interferon gamma and a positive correlation between a high tumor-infiltrating MAIT cell ratio and poor patient outcome.

Description and distribution of activities of each operating unit

This project originates from a collaboration among researchers with a recognized interest/expertise in molecular and pathogenetic analysis in oncologic digestive surgery, pathology, microbiology and immunology. The aim of this partnership is to guarantee a synergistic expertise on RAC, comprising the efficient optimization of the experimental planning and consequent evaluation of the results, the exchange of materials, samples and expertise, for a more proficient attainment of the project goals. Moreover, the synergistic multidisciplinary integration of the 4 centers will allow achieving the expected outcomes of the project, valorization and dissemination of the results.

More in detail, this project will be developed by 4 Research Units (Rus), Hospital of Terni led by Dr. Stefano Trastulli, (RU1-AO-TR); Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS of Rome, (RU2-FPG-RM) led by Dr. Michela Sali; University of Perugia (RU3-UPG) led by Dr. Gabriele Di Sante and Regional General Hospital -F. Miulli- of Bari, (RU4-FM-BA) led by Dr. Alessia Surgo. All the Units provide a rich environment for translating basic research into clinical or marketable applications, given their strategic partnerships with biomedical companies.



The advantage of the strong collaboration among all the units will render the collaborative efforts smoother and more proficient. The experimental samples will be easily exchanged among units. Each unit is characterized by a specific expertise needed to develop the project. RU1 will bring the expertise on digestive surgery and on diagnostics; moreover, this unit will generate a database to combine and evaluate the results provided by the other Rus; RU2 will bring the expertise in cellular and molecular microbiology within an immunomediated context; RU3 will contribute with the long expertise in histology, IHC and molecular assays, and RU4 will contribute with the expertise in advanced radiation therapy.

RU1: RU1 is made by a team of clinicians with experience in the clinical and instrumental diagnosis and treatments. In the present project, the Unit is involved mainly in Tasks 1 and 5.

More in detail the roles of the unit are:

- to obtain approval from the ethical committee;
- to enroll patients;
- to collect from them informed consent;
- to manage RAC patients according to GCP and guidelines, in every phase of their clinical history including diagnosis and diagnostic workup and treatment recommendation as well as follow up;
- to record prospectively all relevant clinical data, with the help of a data manager;
- to collect and store all the biological samples to be analyzed (blood, biopsies).

The clinical database infrastructures will be shared with RU2, RU3 and RU4. The enrollment phase will proceed till month 12

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Umbria</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano</p>

of the project, while follow up data will be continuously acquired until the end of the project and included in the clinical database. At the end of the project RU1 will participate in statistical and correlation analysis, as well as in validation study. To support continuous acquisition and management of data (both clinical and non-clinical), including statistics, by all the Rus, and coordination of the consortium, RU1 foresees hiring a unit of personnel for the whole project.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Task1: Ethical approval, recruitment of potential subjects, clinical management, sample collection, follow up, clinical data collection

Patients with RAC will be enrolled and managed according to GCP, national and international guidelines and local policies. A series of relevant clinical (including symptoms, staging, comorbidities and past medical history), treatment (chemoradiation vs radiation, drugs used, tpta; radiation administered), histologic data (confirmation of diagnosis, inflammatory infiltrate, local pathologic prognostic factors such as perineural infiltration and lymphovascular infiltration), microbiome analysis on biopsies and stool samples will be recorded at different time points in RAC patients:

- T0 - baseline.
- T1 - 8 weeks after the end of long course neoadjuvant chemoradiation or 1 week after the end of short course neoadjuvant radiotherapy alone.
- T2 - 8 weeks after surgery

Task 2.1: Characterization of the gut microbiome from healthy tissues and the infiltrating microbiome (from tumor biopsies and fecal samples), before and after RT (5 samples for each patient) may provide important insights on the relationship between microbial communities in the gut and RT. It remains to be seen whether rupture of the homeostasis between microbial flora and host response can block or contribute to progression and whether these microbial changes may affect the infiltrating tissues after RT.

Task 2.2: Detection and Quantification of gut Bacteria Using Real-Time PCR. As previously outlined, some microbial species have been associate to RAC progression. Use of highly sensitive, specific molecular tools as quantitative real-time PCR is key to detect and quantify microbes and fully assess the association. We will detect by RT-PCR the most represented bacterial species based on the results obtained in task 2, we may interrogate the sample collection of extracts for the quantitative presence of other microbial species potentially implicated in RAC.

Specific aim 2

Task 3: multiplex IHC/immunofluorescence and creation of a Prognostic Matrix. The Opal multiplex immunohistochemistry (mIHC) protocol (PerkinElmer) will be used to characterize immune infiltration in RAC patients, with multiple biomarkers simultaneously stained in a single tissue section (CD3, CD8, CD163, PD-L1, FoxP3, and cytokeratin (CK) and DAPI). We will estimate dynamic changes in infiltrating lymphocytes (ILs) score and other immune variables.



Expected outcomes of this task will be the characterization of colon tissue, (re)classifying patients based on an δ immunofluorescence score. This task will analyze the role of immune infiltrates within RAC progression and the data will be combined with Task1 and Task2 results generating a prognostic matrix.

Task 4.1: Sample collection and establishment of immune cell cultures.

From the RAC /healthy tissue(s) and blood samples, T cells (CD3+) and monocytes (CD14+) and MAIT cells will be extracted, magnetically sorted and stored, ready for cell cultures.

Task 4.2 Cocultures of RAC patients derived cell lines and selection of specific anti-microbial T cell clones. With this strategy, microbe-specific T cells and MAIT cells will be generated by stimulating circulating T and MAIT with antigens of different origins:

- stimulation of T cells with APCs (CD14+) previously pre-charged with microbial antigen(s) of interest (most

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Umbria</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano</p>

shared/expressed among patients);

- Cocultures of T cells with APCs (CD14+) and the most represented microbe(s) among patients;
- Cocultures of MAIT cells with the most represented microbe(s) among patients.

Specific aim 3

Task5 aims at the definition the metabolic impact of RT and successively to combine it with the data obtained from microbiologic and immunologic analyses. Thiol/disulphide homeostasis and protein thiolation index (PTI) will be measured as a biomarker of oxidative stress, in serum of RAC patients. The analysis of cell-surface thiols by flow cytometry using thiol reactive compound will be performed on monocytes. We will examine whether changes of cell-surface thiols on human monocytic cells, thiol/disulphide rate and PTI in blood from RAC patients could be used to predict a poorer prognosis.

Task6: to test whether microbiome, related immune responses and metabolism may change disease activity, progression and behavior and therefore prognosis we will test correlations between microbiological and immunological parameters and clinical endpoints.

The present task is expected to define the role of distinct microbial species in relation with prognosis and main clinical parameters/endpoints of RAC after RT.

Experimental design aim 1

Task1 (0-18 months, OU1-OU4) comprises after the submission of the protocol to the ethical committee for approval, the enrollment of eligible patients, scheduled for neoadjuvant chemo-radiotherapy that will be provided by the Oncology and Radiotherapy Units (OU1 and OU4). Within 1 month from the start of neoadjuvant treatment, patients will undergo routine clinical staging and evaluation, routine laboratory tests and blood samples collection for the study, colonoscopy with biopsies from rectal neoplasm and normal mucosa distal to it (T0). Stools will also be collected before the bowel preparation. After 8 weeks from the end of long-course radiotherapy or after 1 week from the end of short-course radiotherapy, each patient will undergo flexible sigmoidoscopy with biopsies of rectal neoplasm and normal bowel mucosa distal to it, also stool and blood samples will be collected (T1). The first surgical procedure will be scheduled 10-12 weeks after the long-course radiotherapy or 6-8 weeks after the short course radiotherapy, and consist of a rectal anterior resection with total mesorectal excision plus defunctioning ileostomy. A lymphnodes (LNs) sample from the surgical specimen will be collected after surgery and delivered for the planned study analysis. The patients will be scheduled for surgical ileostomy reversal procedure which will be performed 2-3 months after the index surgical procedure. Eight weeks after the ileostomy reversal procedure, each patient will undergo blood sample collection and ambulatory rigid rectosigmoidoscopy with biopsies of colonic mucosa distal to the anastomosis (T2). This endoscopy will be preceded by an enema self-administered by the patient one hour before the procedure. The patient will provide stool sample collected before the enema.

All the samples will be delivered to OU4 that after banking and sampling will provide to distribute between OU3 (biopsies and peripheral blood) and OU2 (stool, tumor biopsies and LNs), where they will be processed (Aim2). Clinical-pathological data of enrolled patients will be included in a database, until the completion of the follow-up period. The database will be integrated with available data for each patient enrolled, from the routine tests of Pathology Units of both OU1 and OU4. Clinical data will be collected and recorded during the whole time of the project for all the subjects enrolled in the study, through an already built online database. Each participant will be assigned a sequential identification number. Identifiable information will be protected and accessible only to members of the OU1 and OU4, respectively. The expected result of this task is a detailed standardized clinical dataset.

Experimental design aim 2

Task2.1 (4-18 months) OU2. Characterize the microbiota in 3 types of specimens obtained from each patient: tumor biopsy, lymph node (LN) and stool. Samples will be collected directly from OU1-OU4 (stool) or after processing from OU3 (biopsies and blood). 16s RNA V3-V4 hypervariable region will be amplified and sequenced (Illumina MiSeq).



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Task2.2 (7-18 months) OU2. Stool, tumor biopsies and LNs samples will be processed for nucleic acid extraction. The extracted DNA from biopsies and LNs will be purified to deplete human DNA. To evaluate microbiota V3-V4 and V6 regions of the 16S rRNA gene will be amplified. The obtained amplicons will be purified and barcoded to prepare the sequencing process and perform the QIIME2 microbiome analysis pipeline and DADA2 algorithm. The pre-fitted sklearn-based taxonomy classifier (<https://docs.qiime2.org/2021.8/plugins/available/feature-classifier/classify-sklearn/>) and the SILVA 132 database (<https://www.arb-silva.de>) will be used for taxonomic ASVs' annotation. We will evaluate microbial community differences measuring alpha and beta diversity. Significance will be investigated using Permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA). Relative abundances between selected groups will be examined. Microbial biomarker will be evaluated by Linear discriminant analysis Effect Size (LEfSe). Microbiological signature will be related to clinical outcome or other clinical variables. DNA from each specimen will be subjected to qPCR to determine the amounts of specific microbes suggested by previous Task.

Task 3 (4-18 months) OU3 and OU2. Multiplex IHC/immunofluorescence and creation of a Prognostic Matrix and ameliorations of Clinical Score. Together with the 6 colors Opal multiplex immunohistochemistry (mIHC) protocol (CD3, CD8, CD163, PD-L1, FoxP3, and cytokeratin (CK) and DAPI), we aim to exploit the Vectra Polaris Automated Quantitative Pathology Imaging System available at OU2. We will estimate dynamic changes in tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) score and other immune variables. With this task we intend to characterize the tumoral tissue, (re)classifying patients based on the "immunofluorescence". We aim to analyze the role of immune infiltrates within tumor progression and the data will be combined with results obtained from Task1-2, generating a prognostic matrix.

Tasks 4.1 and 4.2 (15-22 months) OU2, OU3 and OU4. The biopsies and the blood samples will be managed by OU3. From tumoral portion distinct cell types will be extracted, cancer and infiltrating immune cells. Tumoral cells will be prepared for cell lines generation and for Task2; non-tumoral portion(s) and a portion of tumor infiltrating immune cells will be stored. From freshly collected blood samples PBMC will be extracted, magnetically sorted into T cells (CD3+), monocytes (CD14+) and MAIT cells (TCR Valpha7.2+) stored at OU3. Microbe(s)-specific T cells will be generated by stimulating circulating T cells with antigen-presenting cells (APCs) pre-charged with microbial antigen(s) of interest (based on the results of Task 2.2). PBMCs or MAIT cells will be stimulated for 2 weeks to maximize antigen presentation. Co-cultures will be performed in the presence of anti-PD1 and anti-CD28 to support proliferation and co-stimulation. T-cell reactivity will be assessed by evaluating CD107a and IFN-gamma expression. We aim to characterize cytokine secretion from expanded immune cells derived from Task 4.1 using a specific ELLA cytokine array (Multi-cytokine test for ELLA, Bio-Techne, OU2). We will test CCL3, CCL2 important for angiogenesis and tumor microenvironment, CXCL1 and IL8 that play roles in immune cell recruitment, metastasis and tumor invasion. We will analyze the ability of selected microbes (Task2.1) to induce the secretion of CXCL-1, IL-8, TNF-alfa, CCL3 and CXCL2 and IL-1 β . The results of this task will be also integrated with the prognostic matrix together with surgical/clinical, microbial and histological/immunofluorescence data.

Experimental design aim 3

Task 5 (15-18 months). All OUs. We intend to examine whether changes of cell-surface thiols on human monocytic cells, thiol/disulphide rate (redox thiolome) and PTI in blood from RAC patients could be used to predict a poorer prognosis. The redox thiolome will be investigated using the metabolomic platform of the OU3, in both plasma and monocytic cells of RAC patients at the different timepoints, according with the methods described in and references therein. Plasma parameters of this metabolome comprise: high and low molecular weight thiols (PSH and LMM-SH), low molecular weight disulfides (LMM-SS) and mixed disulfides between LMM-SH and proteins (RSSP). By elaborating further these parameters, the thiolation index of proteins (or PTI) can be calculated. PTI is expressed as the ratio between RSSP and PSH and reflects the susceptibility to oxidation of protein -SH groups. S-thiolated proteins will be identified by redox proteomics techniques. The oxido-reductive modulation of the thiol groups will be also measured in monocytic cells and tissue samples, by measuring the ratio glutathione/glutathione disulfide (GSH/GSSG) and the oxidation of both cytoplasmic and membrane protein -SH groups.

We intend to analyze cell-surface thiols by flow cytometry using thiol reactive compound, Alexa Fluor 488 C5 maleimide (AFM) in RAC patients' monocytic cells.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Task 6 (12-20 months). All OUs. Generation of a Prognostic Matrix. The present task is expected to define the role of microbial species in relation with prognosis and main clinical parameters/endpoints of RAC and RT treatment. The evaluation of gut microbiota at the diagnosis of the primary cancer lesions in relation with one obtained after RT or during the endoscopic follow up, will shed a light on the role of microbes in modulating host tumor interaction.

To gain information about the reasons for the different composition of microbiota in RAC and its postulated role in carcinogenesis/tumor progression, we will evaluate differences between microbiota composition in all samples available from the 3 timepoints of each patient with specific research questions.

The results obtained from microbiota, histological and immune profiles will be combined with clinical/surgical outcome to build an integrated matrix. We will use the pathological complete response (pCR) as candidate biomarker of good/poor prognosis: (histological assessment at OU1 and OU4) will be selected on the basis of its prognostic value and analyzed to assess the predictivity of treatment responsiveness in relation to microbiome and immune profiling. It has been demonstrated that immune profiling of tumoral tissue represents a novel tool in the monitoring of tumor progression and that its prognostic value is higher or comparable with histologic routine grading. The aim of this Task is to characterize in our prospective cohort of RAC patients (n=24) the immune infiltrates combining the "immunoscore" with histological grading and clinical/surgical parameters. This objective is intended to combine the results from the previous tasks from OU1 and OU4 to generate a prognostic matrix that will be validated on data obtained from the analysis of patients enrolled in another cohort enrolled by OU4 (n=12). The OU4 will be in charge to re-elaborate all the data from all units and generate clinical-Microbiological-immunological databases.

Picture to support preliminary data

Preliminary data.pptx

Hypothesis and significance

The hypothesis of this project led on the idea that the balance of immune response and the gut microbiome in RAC patients undergoing to radiotherapeutic treatment is a crucial prognostic insight. The aim of this study is to apply our knowledge and expertise in this topic of immunology/microbiology on RAC.

Therefore, the MAIN objective of the present project is to define the role of gut microbes and associated immune profile as determinants of the response to radiotherapy in RAC patients.

To obtain this aim a series of intermediate objectives has been set up:

- Task1: Subjects enrolment, clinical management, sample collection, follow up, clinical data collection
- Task2: Define the most relevant microbes associated with RAC before and after RT, describing the microbiome in relation to different clinical aspect of RAC, and detect the specific immune responses to such agents.
- Task3: Characterize tumoral immune infiltrates and microenvironment in relation with microbiome on one side and clinical/treatment parameters on the other
- Task4: Analyze the balance/disequilibrium among the immune system/microbial environment and RT.
- Task5: Determination of the thiol/disulphide homeostasis and protein thiolation index (PTI)
- Task6: Correlation of microbiological and immunological findings with clinical endpoints

These objectives are summarized into the following aims:

- AIM 1: analysis and comparison of microbiome from tumor biopsies and fecal samples before and after RT in 30 RAC patients.
- AIM2: analysis and comparison of circulating and tumor-infiltrating conventional and unconventional (MAIT) T Cells, before and after RT.
- AIM3: in vitro co-cultures of T cells derived from RAC patients and bacterium/ia most frequently associated to our cohort.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

This project is a Prospective no profit studies of RAC affected patients. Diagnosis and treatment of the patients will follow national and international guidelines; the inclusion criteria and stratification will involve patients at different time points (before and after RT), and will be followed up for at least 1 year.

The main inclusion criteria are summarized below:

- Any gender
- Age 18-85 years
- Histologically proven adenocarcinoma of the extraperitoneal rectum as defined by preoperative pelvic MRI (Magnetic Resonance Imaging)
- Clinical stage T3-T4 and/or N+ extraperitoneal rectal adenocarcinoma suitable for neoadjuvant long-course radiotherapy plus chemotherapy with current fluorouracil or capecitabine regimens or short-course radiotherapy alone
- Eligibility for potentially curative surgical treatment with anterior resection of the rectum plus total mesorectal excision (TME)
- No contraindications for surgery or anesthesia
- Informed consent to the study

Exclusion criteria are as follows:

- recent (<1 month prior) use of any antibiotic, probiotic or steroidal treatment
- recent (<2 weeks prior) use of proton pump inhibitors
- known enteritis and/or autoimmune condition
- significant gastrointestinal, liver and renal disorder, bowel obstruction
- any other active cancer
- metastatic disease
- vegetarians / vegans (as microbiome in vegetarians and vegans is different from the normal population)
- abnormal BMI (<18 or >30)

Patients fulfilling the inclusion criteria will be anonymized for the recovery of the samples assigning a specific new barcode. An anonymous database (to each sample it will be associated a barcode) composed by the extracted following information: i) demographic data; ii) diagnosis according to international classification criteria; iii) disease activity parameters and characteristics about resection/biopsy; disease activity parameters and characteristics about RAC resection; iv) disease duration, therapeutic strategies (neo-/peri-adjuvant CT cycles and RT) and the outcome parameter rate of patients with pathological complete response (pCR).

Statistic plan

In literature pathological complete response (pCR) of patients with rectal cancer treated with a neoadjuvant approach amounts at 20.5%. Based on this evidence, the primary aim of the proposed study will be an improvement of power able to obtain pathological complete response (pCR). Taking into account that RAC is an aggressive tumor, starting from previous data, we calculated that an overall sample size of 24 patients in the prospective cohort will be widely sufficient for the achievement of all aims. Since this is an exploratory study in order to take into account of the number of statistical test we will carry out and to decrease the probability of false significant results, the significance level of the test was target at 0.01.

Aim 1

A sensitivity analysis with G*Power suggested that a sample size of 24 in each group would reliably (with probability greater than 0.9) detect an effect size of $\delta > 0.5$ assuming a two-sided criterion for detection that allows for a maximum Type I error rate of $\delta = 0.05$ (number of measurements=10, correlation among repeated measurements=0.3 and non-sphericity correction=1). According to these data, we estimated a total of 24 participants (enrolled by OU1)

The full analysis set included only participants who were confirmed eligible and started taking the study medication.

Patients who will meet primary endpoint will not be dropped and continue the survey for secondary endpoints. Statisticians



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

will conduct blinded analysis.

The cohort enrolled in the OU4 will be used for data validation of the OU1 cohort (to avoid any potential bias correlated to demographic, environmental/climate and geographic differences). To this aim we intend to enroll a total of 12 patients from OU4.

The primary analysis will be the assessment of the relation between pathological complete response (pCR) and our results (task 1) using linear regression and log-rank test..

Output sequences will be analyzed using the QIIME2 microbiome pipeline. Differences between groups according to alpha diversity metrics will be assessed using the Mann-Whitney U-test, whereas those according to beta diversity distance metrics will be evaluated using the permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA).

Descriptive data will be summarized as the number of patients and percentage (%) or mean \pm standard deviation (M \pm SD).

Comparisons between groups were obtained using Independent Samples t-test for continuous variables or Chi square test/Fisher's Exact Test for dichotomous variables. Wilcoxon Signed Ranks test will be used to determine the presence of a significant difference between the same variables within group, pre- and post-treatment.

Potential confounding factors (i.e., vaccination status) will be addressed. All analyses will be conducted using either IBM SPSS Statistics for Windows, v. 20.0, or Systat 10.2.

Aim 2 and 3

To be considered reliable, statistical differences we will perform experiments in triplicates. Number of experimental repetitions must be large enough to pass the normality test, the minimum requirement for carry out statistical comparisons (enough number of immune cells, stability of cell cultures).

Statistical analysis

Pathological complete response (pCR)

The Kaplan-Meier method estimates the survival function, which is the probability that the event has not yet occurred beyond a certain time point. The corresponding Kaplan-Meier curve is a plot of probability (y-axis) against time (x-axis). This curve is a step function in which the estimated survival probability drops vertically whenever one or more outcome events occurred with a horizontal time interval between events. Several Kaplan-Meier curves can formally be compared with a log-rank test.

The log-rank test is a hypothesis test to compare the survival distributions of two samples. It is a nonparametric test and is widely used in clinical trials to establish the efficacy of a new treatment in comparison with a control treatment when the measurement is the time to event. The log rank procedure is used to test the null hypothesis of no difference in pathological complete response (pCR) between two or more independent groups. The test compares the pathological complete response (pCR) experience between groups and can be thought of as a test of whether the survival curves are identical (overlapping) or not. Survival curves are estimated for each group, considered separately, using the Kaplan-Meier method and compared statistically using the log rank test.

Matrix generation and co-cultures' assays.

For each barcode the demographic, laboratory, clinical and therapeutic information will be anonymized and managed with different forms and softwares: Microsoft-Excel, Graphpad-Prism and IBM-SPSS.

Data will be analyzed using SPSS 25.0 (SPSS. Chicago. IL-USA). Categorical and continuous variables will be respectively described as numbers, percentage (%) and mean \pm standard deviation (SD) or median and I.Q. range, according to data distribution. Mann-Whitney χ^2 test will be used to compare continuous variable. Spearman ρ rank correlation will be used to evaluate the relationship between different parameters. A value of $p < 0.05$ will be considered statistically significant.

Qualitative variables will be expressed as absolute frequency and percentage. Proportions will be compared by Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Quantitative variables, reported as medians and interquartile ranges (IQR= 1st and 3rd quartile), will be analyzed using the nonparametric Mann-Whitney U test for unmatched group.

The Variables with $p < 0.05$ in univariable analysis and ANOVA test will be used for multiple comparisons. Suitable post hoc test (e.g., Bonferroni, Tukey, etc.) will be applied depending on type of comparison. It will be included in a multivariable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

logistic regression model having as dependent variable the timepoints of each RAC patient in order to perform a correlation with the specificity/proliferative indexes resulting from the co-cultures assays.

Timing of analysis data

Aim 1:

We estimate an overall duration of the study of 18 months according to a 12-months period for participants recruitment 12 months of follow-up and further 4 months to organize and analyze collected data. (Task1). Due to the individual variability among the timepoints of RAC patients and the different therapeutic options, this period might be slightly prolonged. Patients will be then followed up for 12 months after biopsy/resection.

All genetic analyses (Task 2) will be performed during and at the end of recruitment.

Aim 2

IHC multistaining (Task 3) will be performed at the early beginning of the project and will be integrated with new samples until the completion of the recruitment and with samples from the prospective study (overall analysis months 4-18).

Experimental activities for the sorting of immune cells and preparation of the cultures (Task 4) will be started immediately after the required reagent supply (preparation of the biobank, months 1-4) and during the recruitment of patients (months 4-16) and after the enrolment (month 17-22).

Aim 3

Tiol/oxidative stress analyses (Task 5) and the generation and validation of the prognostic matrix.

Statistical correlation analysis will be performed during patient enrolment and at the end of the data collection.

5.6 Expected outcomes

- Task 1: detailed standardization of clinical dataset and amelioration of current predictors of pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant treatment
- Task 2: quantitative assessment of microbial loads in biopsy, LN and stool of selected microbes by qRT-PCR.
- Task 3: characterization of tumoral tissue, (re)classifying patients based on the immunoscore.
- Task 4: identification of potential candidate T cell clonotypes specifically efficient to respond to microbial-target(s) in the meantime potentially characterizing RAC features such as tumor progression or response to therapy.
- Task 5: definition of the oxidative stress profile of RAC patients (on circulating monocytes), implementing the database for the interpretation of the clinical and prognostic values for the treatment of the patients.
- Task 6: creation of a Matrix combining microbial profiling, histological status and immunoscore results with clinical data. This will allow patient stratification based on a new prognostic / predictive score in the optic of a precision medicine. Prospectively we intend to evaluate 3- and 5-years local and distant recurrences, overall survival and disease-free survival in the same cohorts of RAC patients (in a potential extension of this project).

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Patients may be withdrawn from the analysis in case of not appropriate recovered tissue sample(s) or inadequate material. We foresee to enroll 20% more patients than the sample size.

The size of tumor area recovered from archived FFPE samples could be too small to support all the methodologic procedures. Solution: we will prioritize the analyses and proceed with IHC multiplex analysis.

The amount of the collected surgical samples could be not enough for both molecular/histological analyses and primary cells isolation. Solution: we will proceed exclusively with immune cell lines generation. In all cases peripheral blood samples will be analyzed.

High number and/or heterogeneity of microbial specific T cell clones or absence of microbial specific T cells after stimulation. Solution: we will focus on the most responsive ones.

Difference in the generation of RAC derived immune cell lines. Solution: The success rate depends on amount of starting



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

material (for example, resection versus biopsy) and treatment history.

Differences in success rate, timing and feasibility/costs for generation of RAC derived immune cell lines. Solution: the amount of cells and time required to establish a culture are variable; the feasibility and cost-effectiveness will be evaluated case by case.

5.8 Significance and Innovation

The project stems from compelling preliminary evidence that microbiota and immune infiltrates play a pivotal role not only in RAC, but also in other better characterized tumors, and represent an optimistic future solution for the management of oncologic patients.

Specifically, the unique properties of T cell specificity make them an ideal option for the development of novel predictive method to evaluate treatment outcomes. The innovative aspect of the project lies in the multidisciplinary experimental strategy, integrating, radiotherapists, surgeons, microbiologists, immunologists and structural biologists.

The detailed molecular and functional information delivered by our study will allow not only new biomarkers (implementing current predictors) that may aid in the stratification of patients but also to guide to RT therapeutic approaches for RAC cure. Personalized therapy on the basis of tumor molecular profiling may represent the future of cancer care.

5.9 Bibliography

- Noshu K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsuhashi K, Kurihara H, et al. Association of Fusobacterium nucleatum with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 14;22(2):557-66.
- Dong J, Li Y, Xiao H, Zhang S, Wang B, Wang H, et al. Oral microbiota affects the efficacy and prognosis of radiotherapy for colorectal cancer in mouse models. *Cell Rep*. 2021 Oct;37(4):109886.
- Uribe-Herranz M, Bittinger K, Rafail S, Guedan S, Pierini S, Tanes C, et al. Gut microbiota modulates adoptive cell therapy via CD8 ζ dendritic cells and IL-12. *JCI Insight*. 2018 Feb 22;3(4):94952.
- Uribe-Herranz M, Rafail S, Beghi S, Gil-de-Gómez L, Verginadis I, Bittinger K, et al. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response. *J Clin Invest*. 2019 Dec 9;130(1):466-79.
- Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):278-87.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

We estimate an overall duration of the study of 18 months according to a 12-months period for participants recruitment, 12 month of follow up and further 4 months to organize and analyze collected data. Patients will be then followed up for 12 months after biopsy/resection. All genetic analyses will be performed during and at the end of recruitment. IHC multistaining will be performed at the early beginning of the project and will be integrated with new samples until the completion of the recruitment and with samples from the prospective study. Experimental activities for the sorting of immune cells and preparation of the cultures will be started immediately after the required reagent supply and during the recruitment of patients and after the enrolment). Lastly we aim to perform the Tiol/oxidative stress analyses and we intend to generate and validate the prognostic matrix. A detailed description of the two milestones is provided below.

Milestones 12 month

0-12 months:

- the recruitment of patients will start immediately
- All the activities relative to Task1 will start in the first year of the project
- microbiota and IHC analyses (Task 2/3) will be developed during the I and part of the II year
- co-cultures (Task 4) and oxidative stress analyses will start at the end of I year of the project, as soon as a consistent number of primary cell lines will be available.

Milestones 24 month

Sent date: 07/07/2022 14.49



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

12-24 months:

- the analyses of microbiota and IHC will be completed and integrated in a Matrix
- the characterization of immune cells will be completed during the first months of the second year
- co-cultures and in vitro assays (Task4) will be completed during the second year of the project
- the integration of data (Task 6) with clinical data to generate a Matrix will start at the beginning of the II year

Gantt chart

GANTT definitiva.tif

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

OU2 and OU3 comprise a wide network of facilities and recently renewed laboratories, with a strong and long-lasting vocation to basic and translational research. Specifically, they are equipped with instrumentation for cellular and biomolecular assays. Major lab equipment comprises: spectrophotometer, ultracentrifuge, thermocycler, Kodak image station 440CF, vibratome, reverted phase contrast, immunofluorescence, video time-lapse, stereotactic microscopes. Common equipment at OU3 includes: STORM, Opal multistainer, Akoya Vectra Polaris, Instant Imager, VersaDoc 3000, Victor2 (fluorimeter, luminometer, ELISA), Sequencers, Digital System Noldus and Neurolucida, PCR Dyad MJ, BioDoc UVP and Perkin Elmer, Real-time PCR, Harvester TomTec Microbeta, ELISA Readers/Washers, FPLC, HPLC, flow cytometry, confocal microscopy, proteomic, DNA sequencing.

Subcontract

NO SUBCONTRACT

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

This project joining 4 RUs with a consolidated collaboration will merge different intents and expertise in the perspective of multidisciplinary cooperation and team working. The success of the present project is tightly dependent on the integration among the various skills of the teams involved. This collaborative effort has been and will be pursued through monthly remote meetings and through one-by-one exchange of results, their interpretations and acquired knowledge. This successful and harmonious collaborative scheme will be reproduced during this project. This will be an added value of the research project, looking in general terms to the development of scientific research in oncology. To this aim, we plan meetings every six months to evaluate the progress of the project, to discuss the obtained results and any logistic and administrative matters that might arise. Dissemination strategy will be shared by the 4 units, and single dissemination measures will be discussed in the monthly meetings along with the development of the project itself.

RU2 has great experience on research aimed at dissecting the molecular and immunological mechanisms associated with host and microbe interaction. Technological expertise includes: molecular and cell biology, gene expression and proteomics. Among the several available instrumentations the most relevant for the project are the NGS systems (MySeq, Illumina), DxFLEX Flow Cytometer and ELLA Proteinsimple. In this project the RU2, will deal in particular with the identification of the microbial population through the analysis of the microbiome and the quantization of associated RAC pathogens (Task 2).

In relation with evaluation of impact of microbes on host immune response, in cooperation with RU3, the RU2 will analyze the cytokine and chemokine with next generation ELISA (ELLA) (Task 4 and 6).

RU2 will characterize the gut microbiome from both healthy and tumoral tissues;
 quantify gut bacteria with a Real time PCR multiplex microbial detection system;
 isolate microbes for the stimulation assay of immune cells;
 evaluate the levels of cytokines

RU3-UPG comprises a wide network of facilities with a strong and long-lasting vocation to basic and translational research. The Unit will provide the tools for immune Profiling, Metabolic analyses and elaboration of a prognostic matrix, cellular and



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

molecular analysis of the interaction of Immune cells and microbes in tumor progression. The current research of this unit focuses on the impact of host-pathogen interaction in mechanisms involved in immunomediated diseases and on immune cell trafficking from and to target tissues.

RU3 will focus on:

- Collection, magnetic sorting, storage and establishment of immune derived cell lines, generation of the cocultures and analysis of the immune specific reactions and of the stimulation assays through flow cytometry;
 - Multistaining immunohistochemistry on the bioptic samples and evaluation of the resulting matrix in combination with data obtained from the other tasks;
 - Metabolomics oxidant/redox stress and inflammation, glutathione S-transferase, glutathione and sulphur-containing amino acids (interactions, metabolism, redox).
- The technology of RU4 and the clinical-scientific expertise of the staff allow to perform advanced radiotherapy treatments present only in selected structures. In this project the RU4, will deal in particular with patients screening and enrollment and with the definition of the treatment plan.

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

What is already know about this topic?

- Noshu K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsunashi K, Kurihara H, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 14;22(2):557-66.
- Dong J, Li Y, Xiao H, Zhang S, Wang B, Wang H, et al. Oral microbiota affects the efficacy and prognosis of radiotherapy for colorectal cancer in mouse models. *Cell Rep.* 2021 Oct;37(4):109886.
- Uribe-Herranz M, Bittinger K, Rafail S, Guedan S, Pierini S, Tanes C, et al. Gut microbiota modulates adoptive cell therapy via CD8 ζ dendritic cells and IL-12. *JCI Insight.* 2018 Feb 22;3(4):94952.
- Uribe-Herranz M, Rafail S, Beghi S, Gil-de-Gómez L, Verginadis I, Bittinger K, et al. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response. *J Clin Invest.* 2019 Dec 9;130(1):466-79.
- Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22;12(4):278-87.

Details on what is already know about this topic

Rectal AdenoCarcinomas constitute about one-third of all colorectal tumors. Their treatment is quite well standardized and based on prognostic factors such as tumour stage according to the Union Internationale Contre le Cancer. Despite the recent advances in the management, the responses to multimodal neoadjuvant therapy (chemoradiation) vary widely among patients. In the last few years, some groups have suggested that not only the tissue-associated microbiota composition is significantly different between rectal cancer and non-cancer samples but also that tumor-associated bacteria are directly related to the efficacy of chemotherapy and immunotherapy in melanoma, lung, and pancreatic cancers. It has been demonstrated that the gut microbiota impacts the antitumor effects of adoptive cell therapy and it has been described how its alterations after hypofractionated RT is able to improve RT efficacy in a mouse model.

What this research adds?

With this research we aim to get a significant insight on the mechanisms of response to (chemo)radiation in patients with rectal cancers and in particular on the role of microbiome and tissue immune response in modulating the effect of radiation at tissue levels. Furthermore, we aim to evaluate the effect of (chemo)radiation on rectal healthy tissue with respect to the change of microbiome potentially responsible for the genesis of radiation proctitis.

- Liu J, Liu C, Yue J. Radiotherapy and the gut microbiome: facts and fiction. *Radiat Oncol.* 2021 Dec;16(1):9.
- Morowitz MJ, Babrowski T, Carlisle EM, Olivas A, Romanowski KS, Seal JB, et al. The Human Microbiome and Surgical Disease. *Ann Surg.* 2011 Jun;253(6):1094-101.
- Paulos CM, Wrzesinski C, Kaiser A, Hinrichs CS, Chieppa M, Cassard L, et al. Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8 $^{+}$ T cells via TLR4 signaling. *J Clin Invest.* 2007 Aug;117(8):2197-204.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Details on what this research adds

We plan to define the possible mechanisms through which specific microbes may directly or indirectly contribute to the response to the treatment and to look for novel significant risk factors, predictors and reliable prognostic markers by defining the role of microbiome and associated immune profile as determinants of response to RT. Collaterally, we aim to evaluate the impact of the alteration of the local microbiome on the genesis of radiation proctitis. It is a not-well defined complication of pelvic radiotherapy, arising in the majority of patients having pelvic radiation for urological, gynecological and anorectal cancers and causing chronic pelvic discomfort and pain, diarrhoea, rectal bleeding and mucorrhea. Radiation proctitis is not a true inflammation as its features are mostly consistent with a dystrophic chronic diseases of the rectal mucosa and is not easily cured mostly because its pathogenesis has not been clarified yet.

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

The implications of the results of this research have a potentially huge impact on rectal cancer care and may change the specific current practice worldwide. The demonstration of changes of local microbiome causing a modulation of the effects of (chemo)radiotherapy at local level (rectum) may allow the clinicians, as well as policy makers, to change the current guidelines by adding the remodulation of the gut microbiome before and after the treatment by administration for instance of endoluminal antibiotics and high dose probiotics to prepare the bowel to the treatment with radiation, thus enhancing its efficacy, and/or to counteract the long term adverse effects of radiation on the normal tissue surrounding the neoplasm and remaining after resectional surgery.

-Krezalek MA, Skowron KB, Guyton KL, Shakhsher B, Hyoju S, Alverdy JC. The intestinal microbiome and surgical disease. *Curr Probl Surg.* 2016 Jun;53(6):257-93.

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

Rectal AdenoCarcinomas (RAC) constitute about one-third of all colorectal tumors. Their treatment is quite well standardized and based on prognostic factors such as tumour stage according to the Union Internationale Contre le Cancer. Unfortunately, the response to multimodal neoadjuvant therapy varies widely among patients. In this contest, the implications of the results of this research have a potentially huge impact on rectal cancer care and may change the specific current practice worldwide. In this contest, the implications of the results of this research have a potentially huge impact on rectal cancer care and may change the specific current practice worldwide.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

6 - Budget

Total proposed budget (Euro)				
Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	420.000,00	0,00	420.000,00	42,00
3a.1 Equipment (Leasing -	44.000,00	0,00	44.000,00	4,40
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	293.000,00	0,00	293.000,00	29,30
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	15.500,00	0,00	15.500,00	1,55
6 IT Services and Data Bases	96.000,00	0,00	96.000,00	9,60
7 Travels	17.500,00	0,00	17.500,00	1,75
8 Publication Costs	18.000,00	0,00	18.000,00	1,80
9 Dissemination	18.000,00	0,00	18.000,00	1,80
10 Overheads *	70.000,00	0,00	70.000,00	7,00
11 Coordination Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	0,80
Total	1.000.000,00	0,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

-

Budget Justification	
1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	Contracts for the project
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Small bench instrumentation (fridge, incubator, hood) and related maintenance costs
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	Consumables for assays
3c Model Costs	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

4 Subcontracts	-
5 Patient Costs	Materials for sampling
6 IT Services and Data Bases	Softwares and costs for datasets management and analysis
7 Travels	Travels for divulgation of data
8 Publication Costs	Cost for publication on international review(s)
9 Dissemination	Participation to national and/or international congresses
10 Overheads	Overhead and indirect cost of all OUs' institution
11 Coordination Costs	Coordination of project



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Proposed total budget UO1 Institution: Azienda Ospedaliera di Terni (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	80.000,00	0,00	80.000,00	40,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	10.000,00	0,00	10.000,00	5,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	17.500,00	0,00	17.500,00	8,75
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	5,00
6 IT Services and Data Bases	45.000,00	0,00	45.000,00	22,50
7 Travels	4.500,00	0,00	4.500,00	2,25
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	2,50
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	3,00
10 Overheads	14.000,00	0,00	14.000,00	7,00
11 Coordination Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	4,00
Total	200.000,00	0,00	200.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Budget Justification

1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	1 contract for Clinical Resaerch Coordinator for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Small bench instrumentation (fridge, incubator, hood) and related maintainance costs
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	Samples management and delivery
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	-
5 Patient Costs	Materials for sampling
6 IT Services and Data Bases	Elaboration of microbiological-immunological-clinical databases
7 Travels	Travels for divulgation of data
8 Publication Costs	Cost for publication on international review(s)
9 Dissemination	Participation to national and/or international congresses
10 Overheads	Overhead and indirect cost of OU1 institution
11 Coordination Costs	Coordination of project



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Proposed total budget UO2 Institution: Fondazione Policlinico Gemelli (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	80.000,00	0,00	80.000,00	40,00
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	96.000,00	0,00	96.000,00	48,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	1.000,00	0,00	1.000,00	0,50
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,50
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,50
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	1,50
10 Overheads	14.000,00	0,00	14.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	200.000,00	0,00	200.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Budget Justification

1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	1 Contract for biotechnologist for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	Consumables for NGS and molecular assay
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	-
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	Softwares
7 Travels	Travels for divulgation of data
8 Publication Costs	Cost for publication on international review(s)
9 Dissemination	Participation to national and/or international congresses
10 Overheads	Overhead and indirect cost of OU3 institution
11 Coordination Costs	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Proposed total budget UO3 Institution: Università degli Studi di Perugia (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	80.000,00	0,00	80.000,00	40,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	14.000,00	0,00	14.000,00	7,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	82.000,00	0,00	82.000,00	41,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	4.000,00	0,00	4.000,00	2,00
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	1,00
8 Publication Costs	2.000,00	0,00	2.000,00	1,00
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	1,00
10 Overheads	14.000,00	0,00	14.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	200.000,00	0,00	200.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Budget Justification

1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	1 Contract for a post doc / fellow (TBD) for 2 years that will be in charge of sample management and in vitro assays at OU3
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Small bench instrumentation (fridge, incubator, hood) and related maintenance costs
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	Consumables for molecular and cellular assays
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	-
5 Patient Costs	-
6 IT Services and Data Bases	softwares and costs for datasets management and analysis
7 Travels	Travels for divulgation of data
8 Publication Costs	Cost for publication on international review(s)
9 Dissemination	Participation to national and/or international congresses
10 Overheads	Overhead and indirect cost of OU3 institution
11 Coordination Costs	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Proposed total budget UO4 Institution: Ospedale Generale Regionale F. Miulli (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	180.000,00	0,00	180.000,00	45,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	20.000,00	0,00	20.000,00	5,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	97.500,00	0,00	97.500,00	24,38
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	5.500,00	0,00	5.500,00	1,38
6 IT Services and Data Bases	46.000,00	0,00	46.000,00	11,50
7 Travels	8.000,00	0,00	8.000,00	2,00
8 Publication Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	2,00
9 Dissemination	7.000,00	0,00	7.000,00	1,75
10 Overheads	28.000,00	0,00	28.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	400.000,00	0,00	400.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Budget Justification

1 Staff Salary	-
2 Researchers' Contracts	3 contracts for Clinical Research Coordinator and medical doctors
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Small bench instrumentation (fridge, incubator, hood) and related maintenance costs
3a.2 Equipment (buying)	-
3b Supplies	Samples management and delivery and storage consumables
3c Model Costs	-
4 Subcontracts	-
5 Patient Costs	Materials for sampling
6 IT Services and Data Bases	Elaboration of microbiological-immunological-clinical databases
7 Travels	Travels for divulgation of data
8 Publication Costs	Cost for publication on international review(s)
9 Dissemination	Participation to national and/or international congresses
10 Overheads	Overhead and indirect cost of OU3 institution
11 Coordination Costs	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Principal Investigator Data

Cognome: Trastulli

Nome: Stefano

Genere: M

Codice fiscale:

Documento:

Data di nascita:

Luogo di nascita:

Provincia di nascita:

Indirizzo lavorativo: Via Tristano di Joannuccio

Città: Terni

CAP: 05100

Provincia: TR

Email:

Altra email:

Telefono:

Qualifica: Dirigente Medico

Struttura: Struttura Complessa di Chirurgia Digestiva ed Unità Fegato

Istituzione: Azienda Ospedaliera di Terni

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? Yes

Nome datore/ente di lavoro non SSN:

Nome istituzione SSN: Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni

Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

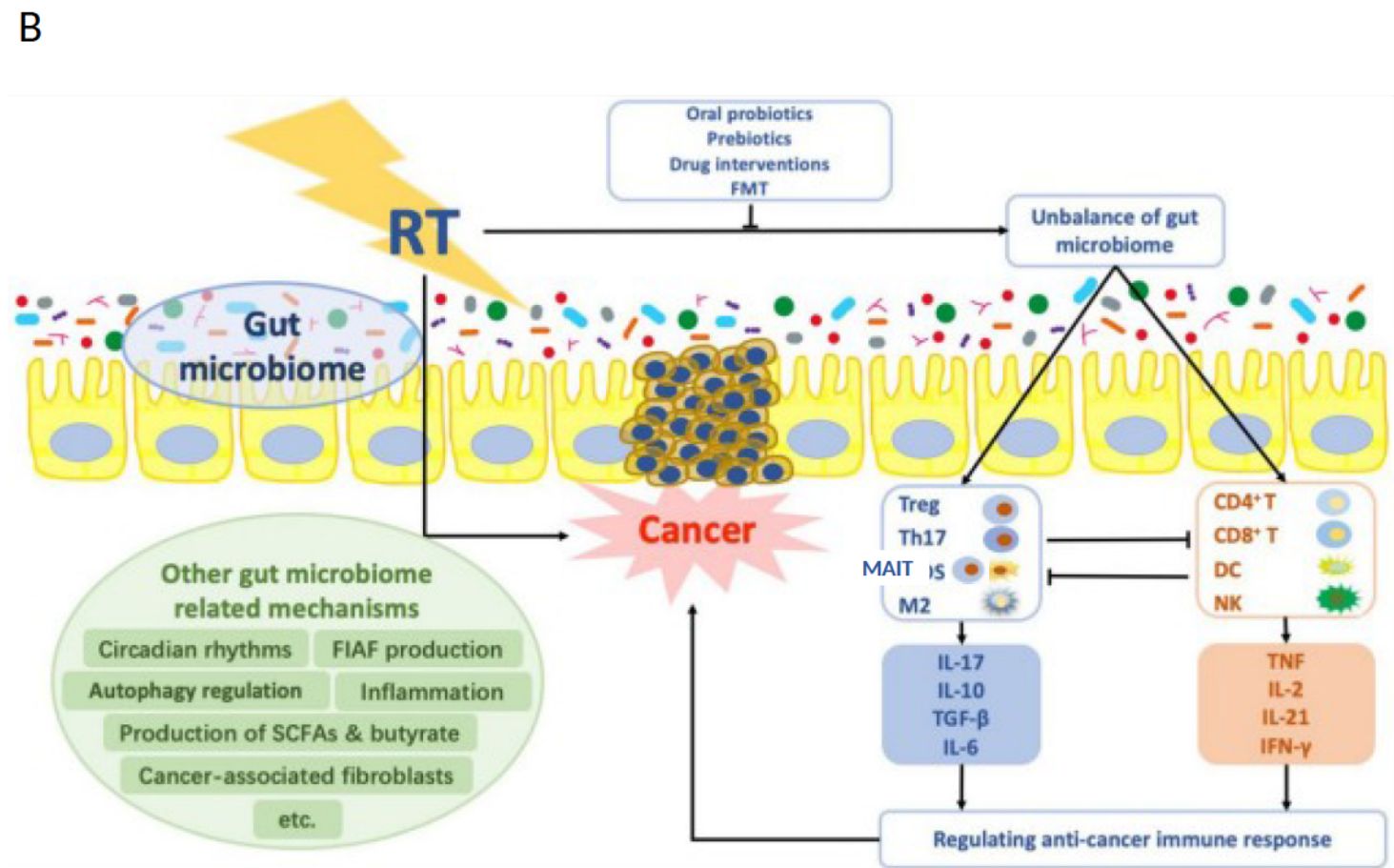
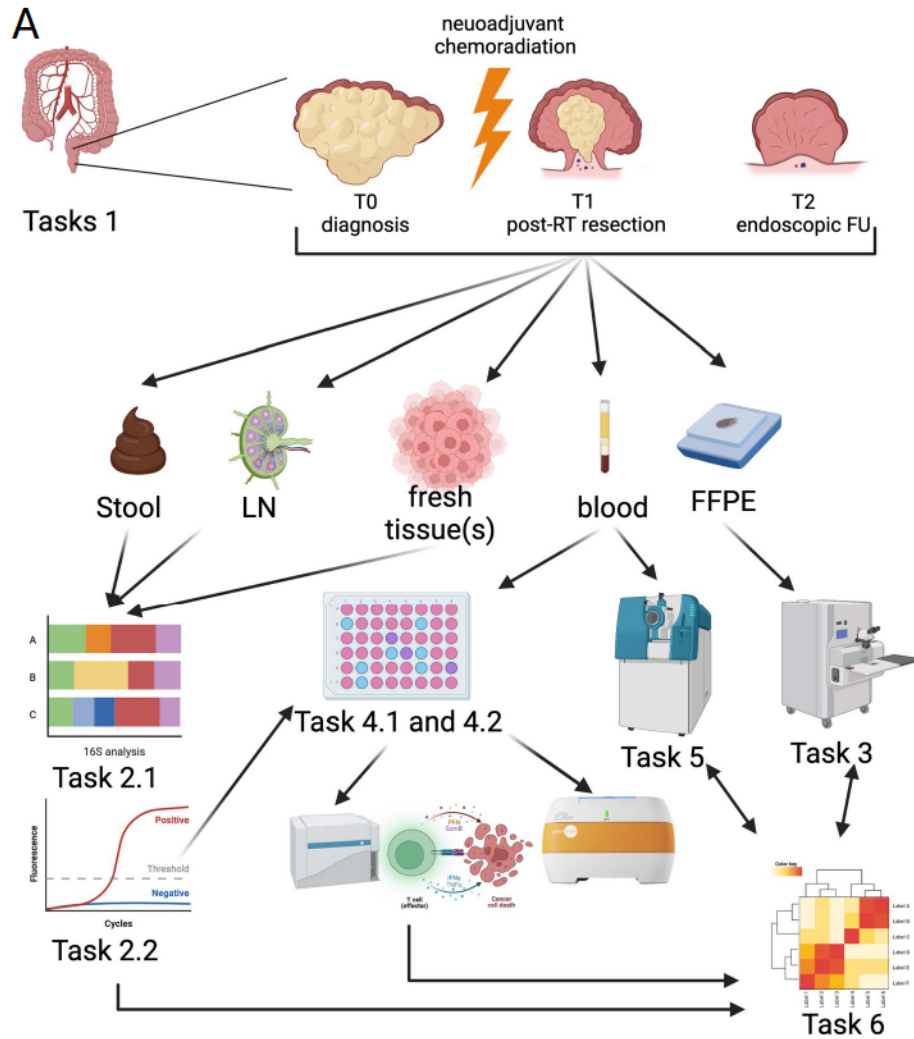
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376886

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Trastulli Stefano

Project validation result



A. Working plan. Task1: Subjects enrolment, clinical management, sample collection, follow up, clinical data collection. Task2: Definition of the most relevant microbes associated with RAC. Task3: Characterization of tumoral immune infiltrates and microenvironment in relation with microbiome on one side and clinical/treatment parameters on the other. Task4: Analysis of the balance/disequilibrium among the immune system/microbial environment and RT. Task5: Determination of the thiol/disulphide homeostasis and protein thiolation index (PTI). Task6: Correlation of microbiological and immunological findings with clinical endpoints B. The potential mechanisms of the gut microbiome regulating the response to radiotherapy (modified from Liu et al. *Radiat Oncol* (2021) 16:9 <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01735-9>).