

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 **ENRICO TIACCI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Proof of concept (PoC)** con codice progetto **PNRR-POC-2022-12375810**, dal titolo **Design and proof-of-concept manufacturing of novel chimeric antigen receptor (CAR) T cells carrying proprietary monoclonal antibody-derived single-chain(s) against CD79b +/- PDL1, to improve cellular immunotherapy against lymphomas and myeloma and to over;**

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 **ENRICO TIACCI** (codice fiscale) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-POC-2022-12375810** dal titolo **Design and proof-of-concept manufacturing of novel chimeric antigen receptor (CAR) T cells carrying proprietary monoclonal antibody-derived single-chain(s) against CD79b +/- PDL1, to improve cellular immunotherapy against lymphomas and myeloma and to over**

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. **ENRICO TIACCI**, codice fiscale

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-POC-2022-12375810** dal titolo **Design and proof-of-concept manufacturing of novel chimeric antigen receptor (CAR) T cells carrying proprietary monoclonal antibody-derived single-chain(s) against CD79b +/- PDL1, to improve cellular immunotherapy against lymphomas and myeloma and to over**, 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 generale 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'area del meridione

2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali, in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti 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 europeo, che certifichi la correttezza della procedura di spese, la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionali 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 ovvero sia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente

indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.

4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore/beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

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

1. Il Ministero procede a dichiarare la sospensione o revoca totale o parziale del finanziamento concesso, con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:
 - a. modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
 - b. mancato rispetto dei vincoli previsti 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 rappresentante legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

- ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

per il Ministero della salute
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 - **ENRICO TIACCI**, 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

1 - General information

Project code: PNRR-POC-2022-12375810

Project topic: A) Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

PI / Coordinator: TIACCI ENRICO

Institution that perform as UO for UO1: Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia

Call section: Proof of concept

Proposal title: Design and proof-of-concept manufacturing of novel chimeric antigen receptor (CAR) T cells carrying proprietary monoclonal antibody-derived single-chain(s) against CD79b +/- PDL1, to improve cellular immunotherapy against lymphomas and myeloma and to overcome immune checkpoint resistance

Duration in months: 24

MDC primary: Ematologia e Immunologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Oncology 2 - Translational Clinical

Project Classification SS: Cancer Immunopathology and Immunotherapy - CII

Project Keyword 1: Hematopoietic stem cell transplantation and other adoptive cellular therapies with immune cells as cancer treatment

Project Request:

Animals:

Humans:

Clinical trial:

Patent number: MISE 102021000008201

Patent owner: Vincenzo Perriello (and Brunangelo Falini - see his waiver declaration appended after the patent certificate within the same pdf file).

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: CAR T cells; CD79b; lymphomas; multiple myeloma

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"/> |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Personal data protection

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

Abstract

Chimeric antigen receptors (CAR) T cells targeting CD19 and BCMA are revolutionizing the therapy of relapsed/refractory B non-Hodgkin lymphomas and multiple myeloma, respectively. However, CD19 and BCMA antigen escape and/or the immunosuppressive tumor microenvironment (TME) are limiting their therapeutic success. Since CAR specificity relies on the single chain fragment variable (scFv) derived from monoclonal antibodies, we generated two new proprietary scFvs respectively recognizing CD79b in neoplastic B and plasma cells and the immune checkpoint PDL1. We will engineer T cells carrying an anti-CD79b CAR alone or together with an anti-PDL1 chimeric costimulatory receptor, in order to explore a new tumor cell target while overcoming PDL1-mediated TME immune-suppression. After extensive pre-clinical testing, we will validate the proof-of-concept manufacturing process of these innovative CAR-T cells for subsequent use in academic clinical trials and/or for commercial development.

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

Yes

2 - Participants & contacts

Operative Units

| Institution that perform as UO | CF Institution | Department / Division / Laboratory | Role in the project | Southern Italy | SSN |
|---|----------------|--|---------------------|----------------|-----|
| 1 - Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia | 01212820540 | Hospital and University of Perugia - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, and Center for Hemato-Oncology Research (CREO) | Leading Unit | | X |
| 2 - Abruzzo | 80003170661 | Hospital and University of Pescara - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit | Collaborating Unit | X | X |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Principal Research Collaborators

| Key Personnel Name | Operative Unit | Role in the project |
|---------------------------------------|---|--|
| 1 - Sportoletti Paolo | Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia | Co-Principal Investigator |
| 2 - Pettirossi Valentina | Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia | Molecular and cellular biologist involved in preclinical testing of the novel CAR T-Cell constructs |
| 3 - Flenghi Leonardo | Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia | Clinical hematologist selecting suitable patients for procurement of crucial biological samples |
| 4 - DI IANNI MAURO | Abruzzo | Head of the Collaborating Unit |
| 5 - SANTARONE STELLA | Abruzzo | Director of the bone marrow transplantation program at the Collaborating Unit, she will be involved in the proof-of-concept manufacturing of the novel CAR T cells proposed in the project |
| 6 Under 40 - Perriello Vincenzo Maria | Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia | Co-inventor of new anti-CD79b and anti-PDL1 monoclonal antibodies, together with the PI he will supervise the pre-clinical testing of related CAR T cells |
| 7 Under 40 - SCHIATTONE LUANA | Abruzzo | Clinical hematologist selecting suitable patients for procurement of crucial biological samples |

| Key Personnel Name | Co-PI | Resp. CE | Resp. Animal | Birth Date | Gender |
|---------------------------------------|-------|----------|--------------|------------|--------|
| 1 - Sportoletti Paolo | X | | X | | M |
| 2 - Pettirossi Valentina | | | | | F |
| 3 - Flenghi Leonardo | | | | | M |
| 4 - DI IANNI MAURO | | | | | M |
| 5 - SANTARONE STELLA | | | | | F |
| 6 Under 40 - Perriello Vincenzo Maria | | | | | M |
| 7 Under 40 - SCHIATTONE LUANA | | | | | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

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 - Gentili Marco | Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia | | M | Generation and pre-clinical efficacy testing of anti CD79b and/or PDL1 CAR-T cells | PhD | Post-doctoral fellow ("Assegnista di Ricerca"), University of Perugia, Department of Medicine and Surgery, Section of Hematology and Clinical Immunology |
| 1 - CORRADI GIULIA | Abruzzo | | F | Proof-of-concept manufacturing of novel CAR T cells against CD79b and/or PDL1 | PhD | Post-doctoral fellow at the University of Chieti-Pescara |
| 2 - Fabi Bianca | Abruzzo | | F | Proof-of-concept manufacturing of novel CAR T cells against CD79b and/or PDL1 | Master degree | Post-graduate research fellow at the University of Chieti-Pescara |

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Mario Angeloni 61, 06124 - Perugia (Italia)

PEC: direzionesanita.regione@postacert.umbria.it

Operative Unit Number 2:

Address: Via Conte di Ruvo 74, 65127 - Pescara (Italia)

PEC: dpf@pec.regione.abruzzo.it

Operative Unit Number 3:

Address: Not applicable

PEC: Not applicable

Operative Unit Number 4:

Address: Not applicable

PEC: Not applicable

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: Not applicable

PEC: Not applicable



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: TIACCI

First Name: ENRICO

Last name at birth: Tiacci

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): 36.0

Scopus Author Id:6507164351

ORCID ID:0000-0001-8055-0931

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Perugia - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, and Center for Hemato-Oncology Research (CREO)

Street: Piazzale Menghini 8

Postcode / Cedex: 06132

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|--|--|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Perugia | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Master degree in Medicine with honours. | 1991 | 1997 |
| University of Perugia | Specialization / Specializzazione | Specialty in Hematology with honours (Supervisor: Prof. M. F. Martelli). | 1997 | 2001 |

Personal Statement:

I am an Associate Professor of Hematology at the University and Hospital of Perugia, where as a physician scientist I established an independent translational and clinical research program in lymphomas and leukemias (Tiacci et al, NEJM 2011;364:2305; Tiacci et al, NEJM 2015;373:1733; Tiacci et al, NEJM 2018;379:981; Tiacci et al, NEJM 2021;384:1810; Venanzi,..., and Tiacci, Blood Cancer Discov 2021;2:216). Leveraging the pioneering activity of my mentor Prof. B. Falini, a key research focus of my group is now the use of own monoclonal antibodies for novel CAR-T cell immunotherapeutic products. Here, I will direct the generation of new single anti-CD79b and dual anti-CD79b/anti-PDL1 CAR T-cells for treating B-cell lymphomas and multiple myeloma and overcoming immune checkpoint resistance.

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Positions | | | | | |
|---|---|--------------------|---|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Columbia University | Institute for Cancer Genetics (Supervisor: Prof. R. Dalla Favera) | New York, NY (USA) | Visiting Research Fellow (Supervisor: Prof. R. Dalla Favera) | 2001 | 2001 |
| University of Perugia and Hospital of Perugia | Department of Clinical and Experimental Medicine, Institute of Hematology, Hematopathology Laboratory (Supervisor: Prof. B. Falini) | Perugia, Italy | Research Fellow, | 2000 | 2003 |
| Institute for Molecular Oncology | Institute for Molecular Oncology and European Oncology Institute (Supervisors: Prof. P.G. Pelicci and Prof. M. Alcalay) | Milan, Italy | Visiting post-doctoral research fellow | 2003 | 2004 |
| University of Duisburg-Essen | Institute for Cell Biology - Cancer Research (Supervisor: Prof. Ralf Kueppers) | Essen, Germany | Post-Doctoral Research Fellow (winner of a competitive German José Carreras Foundation fellowship) | 2004 | 2009 |
| University of Perugia | Department of Clinical and Experimental Medicine, Institute of Hematology, Hematopathology Laboratory (Supervisor: Prof. B. Falini) | Perugia, Italy | Post-Doctoral Research Fellow (winner of a competitive European Hematology Association fellowship) | 2009 | 2011 |
| University of Perugia and Hospital of Perugia | Department of Medicine | Perugia, Italy | Assistant Professor of Hematology | 2011 | 2015 |
| University of Perugia and Hospital of Perugia | Department of Medicine and Surgery and Institute of Hematology | Perugia, Italy | Co-director of the clinical research program on Hairy Cell Leukemia (HCL) | 2012 | 2022 |
| University of Perugia and Hospital of Perugia | Department of Medicine and Surgery and Institute of Hematology | Perugia, Italy | Associate Professor of Hematology | 2015 | 2022 |
| University of Perugia and Hospital of Perugia | Department of Medicine and Surgery and Institute of Hematology | Perugia, Italy | Co-director of the clinical research program on classical Hodgkin lymphoma, Institute of Hematology | 2018 | 2022 |
| Ministry for Education, University and Research | Qualification for Full Professor of Hematology | Rome, Italy | Passed | 2018 | 2024 |

Other awards and honors

2021. "Beppe Della Porta" Award for cancer research, given by the President of the Italian Republic on behalf of the Italian Association for Cancer Research (AIRC)

2017. International "Francesco De Luca" Award for Cancer Research, from the National Lyncean Academy (Italy)

2015. International Celgene "Young Investigator Award in Hematology"

2013-2018. Scholarship in Clinical Research, Leukemia and Lymphoma Society (USA)

2011. International Celgene "Future Leaders in Hematology Award"

Other CV informations

PATENTS

2015 to date. Granted patent (USPTO No. 9222137; 29/12/2015) on the discovery of BRAF mutations as biomarker of hairy cell leukemia (HCL)



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

COMMISSIONS OF TRUST

2022 to date. Italian Lymphoma Foundation (FIL), Committee on Hodgkin lymphoma, Member

2021. WHO Classification of Hematolymphoid Tumors - 5th Edition (forthcoming in 2022), Co-author of the chapter on HCL

2014-2020. AIRC, Scientific Board for fellowships, Member

2018 to date. HCL Foundation, Scientific Board, Member

2005 to date. Reviewer for New Engl J Med, J Clin Oncol, Lancet Oncol, Blood, Lancet Haematol, Leukemia, Haematologica, Blood Adv, and other journals.

SUPERVISION of 13 post-doctoral fellows, 5 PhD students, 2 post-graduate fellows and 10 Master students at the University of Perugia from 2011 to date.

| Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level | | | | | | | | |
|---|------------------|-------------|-----|------------------|------------------------------|----------|--------|-----|
| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
| Absence of BRAF-V600E in the human cell lines BONNA-12, ESKOL, HAIR-M, and HC-1 questions their origin from hairy cell leukemia. BLOOD | Letter with Data | 5332 - 5333 | 119 | 5 June 2012 | 10.1182/blood-2011-12-400374 | 22653958 | 10 | F |
| Analyzing primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells to capture the molecular and cellular pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. BLOOD | Article | 4609 - 4620 | 120 | 29 November 2012 | 10.1182/blood-2012-05-428896 | 22955914 | 91 | F |
| Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. HAEMATOLOGICA | Article | 635 - 639 | 98 | April 2013 | 10.3324/haematol.2012.078071 | 23349307 | 49 | F |
| BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. BLOOD | Article | 1207 - 1216 | 125 | 19 February 2015 | 10.1182/blood-2014-10-603100 | 25480661 | 56 | L |
| Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. NEW ENGL J MED | Article | 1733 - 1747 | 373 | 29 October 2015 | 10.1056/NEJMoa1506583 | 26352686 | 168 | F |
| Transformation of IGHV4-34+ hairy cell leukaemia-variant with U2AF1 mutation into a clonally-related high grade B-cell lymphoma responding to immunochemotherapy. BR J HAEMATOL | Letter with Data | 491 - 495 | 173 | 1 May 2016 | 10.1111/bjh.13627 | 26303517 | 2 | L |
| BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: From bench to bedside. BLOOD | Review | 1918 - 1927 | 128 | 13 October 2016 | 10.1182/blood-2016-07-418434 | 27554081 | 57 | L |
| Genomics of Hairy cell leukemia. J CLIN ONCOL | Review | 1002- 1010 | 35 | 20 March 2017 | 10.1200/JCO.2016.71.1556 | 28297625 | 36 | F |
| High-risk clonal hematopoiesis as the origin of AITL and NPM1-mutated AML. NEW ENGL J MED | Letter with Data | 981-984 | 379 | 6 September 2018 | 10.1056/NEJMc1806413 | 30184450 | 22 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|---|---------|-------------|-----|---------------|-------------------------------|----------|--------|-----|
| A BRAF-mutated case of hairy cell leukaemia lacking Annexin-A1 expression. BR J HAEMATOL | Note | 702 | 183 | 24 July 2018 | 10.1111/bjh.15502 | 30043467 | 1 | L |
| Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. BLOOD | Article | 2454 - 2465 | 131 | 31 May 2018 | 10.1182/blood-2017-11-814913 | 29650799 | 87 | F |
| Hairy cell leukaemia mimicking multiple myeloma. LANCET ONCOL | Note | e187 | 20 | March 2019 | 10.1016/S1470-2045(18)30609-0 | 30842062 | 4 | L |
| New treatment options in hairy cell leukemia with focus on BRAF inhibitors. HEMATOL ONCOL | Article | 30-37 | 37 | June 2019 | 10.1002/hon.2594 | 31187521 | 13 | L |
| Frequent traces of EBV infection in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas classified as EBV-negative by routine methods: expanding the landscape of EBV-related lymphomas. MOD PATHOL | Article | 2407 - 2421 | 33 | 1 June 2020 | 10.1038/s41379-020-0575-3 | 32483241 | 12 | C |
| Safety and efficacy of the BRAF inhibitor dabrafenib in relapsed or refractory hairy cell leukemia: a pilot phase-2 clinical trial. LEUKEMIA | Article | 3314 - 3318 | 35 | 17 March 2021 | 10.1038/s41375-021-01210-8 | 33731847 | 7 | F |
| Dissecting Clonal Hematopoiesis in Tissues of Classical Hodgkin Lymphoma Patients. BLOOD CANCER DISCOV | Article | 216-225 | 2 | 10 April 2021 | 10.1158/2643-3230.BCD-20-0203 | 34164626 | 0 | L |
| Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. NEW ENGL J MED | Article | 1810 - 1823 | 384 | 13 May 2021 | 10.1056/NEJMoa2031298 | 33979489 | 16 | F |
| How I treat refractory/relapsed hairy cell leukemia with BRAF inhibitors. BLOOD | Article | 2294 - 2305 | 139 | 14 April 2022 | 10.1182/blood.2021013502 | 35143639 | 1 | L |

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

** Autocertificated

| Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV | | | | | | | | |
|--|---------|-------------|-----|------------------|------------------------------|----------|--------|--|
| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | |
| Analyzing primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells to capture the molecular and cellular pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. BLOOD | Article | 4609 - 4620 | 120 | 29 November 2012 | 10.1182/blood-2012-05-428896 | 22955914 | 91 | |
| Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. NEW ENGL J MED | Article | 1733 - 1747 | 373 | 29 October 2015 | 10.1056/NEJMoa1506583 | 26352686 | 168 | |
| Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. CANCER CELL | Article | 516 - 532 | 27 | 13 April 2015 | 10.1016/j.ccell.2015.03.006 | 25873174 | 229 | |
| Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid target NPM1 mutant oncoprotein levels and induce apoptosis in NPM1-mutated AML cells. BLOOD | Article | 3455 - 3465 | 125 | 28 May 2015 | 10.1182/blood-2014-11-611459 | 25795919 | 83 | |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** |
|--|------------------|-------------|-----|-----------------|------------------------------|----------|--------|
| The Krüppel-like factor 2 transcription factor gene is recurrently mutated in splenic marginal zone lymphoma. LEUKEMIA | Letter with Data | 503 - 507 | 29 | 7 February 2015 | 10.1038/leu.2014.294 | 25283840 | 52 |
| The genetics of nodal marginal zone lymphoma. BLOOD | Article | 1362 - 1373 | 128 | 2016 | 10.1182/blood-2016-02-696757 | 27335277 | 74 |
| BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: From bench to bedside. BLOOD | Review | 1918 - 1927 | 128 | 13 October 2016 | 10.1182/blood-2016-07-418434 | 27554081 | 57 |
| Identification of a new subclass of ALK-negative ALCL expressing aberrant levels of ERBB4 transcripts. BLOOD | Article | 221 - 232 | 127 | 14 January 2016 | 10.1182/blood-2014-12-614503 | 26463425 | 51 |
| Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. BLOOD | Review | 553 - 560 | 129 | 2 February 2017 | 10.1182/blood-2016-01-689422 | 27903528 | 56 |
| Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. BLOOD | Article | 2454 - 2465 | 131 | 31 May 2018 | 10.1182/blood-2017-11-814913 | 29650799 | 88 |

** Autocertificated

| Grant | | | | | | |
|--|--|-----------|---|----------------------|--------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| European Research Council | University of Perugia - Department of Clinical and Experimental Medicine | 2014-2019 | Genetics-Driven Therapy of Hairy Cell Leukemia (ERC Consolidator Grant 2013) | Coordinator | 2.000.000,00 | https://erc.europa.eu/projects-figures/stories/effective-targeted-treatment-hairy-cell-leukaemia |
| Leukemia & Lymphoma Society (USA) | University of Perugia - Department of Medicine | 2013-2018 | Genetics-Driven Targeted Therapy of Hairy Cell Leukemia (Scholarship in Clinical Research) | Coordinator | 521.076,00 | https://www.lls.org/ |
| Leukemia & Lymphoma Society (USA) | University of Perugia- Department of Medicine | 2017-2020 | Hairy Cell Leukemia (HCL): A Chemotherapy -Free Treatment Strategy Centered Around BRAF Inhibition (Translational Research Program) | Coordinator | 568.584,00 | https://www.lls.org/ |
| Hairy Cell Leukemia Foundation and Leukemia & Lymphoma Society (USA) | University of Perugia -Department of Medicine and Surgery | 2022-2025 | Braf Inhibition as an Alternative to Chemotherapy in the Treatment Strategy of Hairy Cell Leukemia (HCL2025 Initiative) | Coordinator | 710.130,00 | https://www.lls.org/ |
| AIRC (Italian Association for Cancer Research) | University of Perugia - Department of Clinical and Experimental Medicine | 2014-2016 | Hairy Cell Leukemia: Dissecting the Molecular Mechanisms of Targeted Therapy with BRAF Inhibitors (Investigator Grant) | Coordinator | 509.978,00 | https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigatore-grant |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|---|--|-----------|--|----------------------|--------------|---|
| AIRC (Italian Association for Cancer Research) | University of Perugia - Department of Medicine | 2017-2019 | Hairy Cell Leukemia: Toward a Chemotherapy-Free Targeted Therapy Centered Around BRAF Inhibition (Investigator Grant) | Coordinator | 600.000,00 | https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigat-or-grant |
| Ministry of Instruction Education and Research (MIUR) | University of Perugia - Department of Clinical and Experimental Medicine | 2012-2017 | Hairy cell leukemia: from genetics to targeted therapy (Futuro in Ricerca 2010) | Coordinator | 805.400,00 | https://www.istruzione.it/archivio/web/ricerca/firb.html |
| AIRC (Italian Association for Cancer Research) | University of Perugia - Department of Medicine and Surgery | 2020-2025 | Genetics and Targeted Therapy of Classical Hodgkin Lymphoma (Investigator Grant) | Coordinator | 2.170.199,99 | https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigat-or-grant |
| Ministry of Health | University and Hospital of Perugia | 2019-2022 | Hairy Cell Leukemia: Towards a Chemotherapy-Free Targeted Therapy Centered Around BRAF Inhibition (Ricerca Finalizzata 2016) | Coordinator | 434.025,00 | https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=135 |
| Ministry of Health | University and Hospital of Perugia | 2021-2024 | Genetics-driven targeted therapy of classical Hodgkin lymphoma (Ricerca Finalizzata 2019). CO-PRINCIPAL INVESTIGATOR | Coordinator | 450.000,00 | https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?id=208&lingua=italiano |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Sportoletti

First Name: Paolo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Co-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): 28.0

Scopus Author Id: 15124502200

ORCID ID: 0000-0002-5630-9862

RESEARCH ID: N/A

Contact address

Current organisation name: Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Perugia - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, and Center for Hemato-Oncology Research (CREO)

Street: piazzale menghini 8/9

Postcode / Cedex: 06132

Town: perugia

Phone:

Phone 2: 0755782447

| Education / training | | | | |
|---|--|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Perugia | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Master degree in Medicine and Surgery | 1996 | 2002 |
| University of Perugia- Department of Clinical and Experimental Medicine | Specialization / Specializzazione | Residency program in the Institute of Hematology and Clinical Immunology | 2002 | 2006 |
| University of Perugia- Department of Clinical and Experimental Medicine | PhD | Doctoral fellow in Bone Marrow Transplantation Biotechnologies in the Institute of Hematology and Clinical Immunology | 2006 | 2011 |

Personal Statement:

I am an Associate Professor of Hematology at the University and Hospital of Perugia. After education, training, and practical experience as translational hematologist in national and international institutions, I established my own independent research focused on the development and characterization of mouse models of myeloid and lymphoid neoplasms for the pre-clinical assessment of new therapeutic approaches aimed at cancer eradication (Sportoletti et al, Blood 2013;121:3447; Baldoni et al, IJC 2018;143:958; Sportoletti et al, Leukemia 2021;35:1949). In particular, as Co-Principal Investigator of this project, I will provide my expertise to supervise the pre-clinical in vivo testing of newly generated CAR-T cells in xenografted NSG mouse models of B-cell lymphomas and multiple myeloma.

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Positions | | | | | |
|--|--|--------------------|--|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| University of Perugia | Department of Medicine, Institute of Hematology and Clinical Immunology | Perugia, Italy | Resident in Hematology | 2002 | 2006 |
| Memorial Sloan Kettering Cancer Center | Department of Human Genetics, Molecular and Developmental Biology Laboratories, Head Prof. Pier Paolo Pandolfi | New York, NY (USA) | "Research Fellow - Generation of animal models for the study of the molecular pathogenesis of malignant haematological diseases" | 2006 | 2007 |
| Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) | Division of Genetics, Department of Medicine, Head Prof. Pier Paolo Pandolfi | Boston, MA (USA) | "Research Fellow - Generation of animal models for the study of the molecular pathogenesis of malignant haematological diseases" | 2007 | 2009 |
| University of Perugia | Department of Clinical and Experimental Medicine, Institute of Hematology and Clinical Immunology (Head Prof. Brunangelo Falini) | Perugia, Italy | Research Fellow - Project title: Role of SIRT1 in Chronic Lymphocytic Leukemia | 2010 | 2012 |
| University of Perugia | Department of Medicine, Institute of Hematology and Clinical Immunology (Head Prof. Brunangelo Falini) | Perugia, Italy | Assistant Professor - Project title: Generation and characterization of murine models for the study of oncogenic mutations of the NPM1 and BRAF genes. | 2012 | 2016 |
| University of Perugia | Department of Medicine, Institute of Hematology and Clinical Immunology (Head Prof. Brunangelo Falini), | Perugia, Italy | Assistant Professor - Project title: Methods for the identification of therapeutic targets in Chronic Lymphocytic Leukemia | 2016 | 2019 |
| University of Perugia | Department of Medicine and Surgery, Institute of Hematology and Clinical Immunology (Head Prof. Brunangelo Falini, Prof. Cristina Mecucci) | Perugia, Italy | Associate Professor | 2019 | 2022 |

Other awards and honors

2013 Travel Grant Award 18th Congress of the European Hematology Association (EHA)

2011 Travel Grant Award, 16th EHA Congress

Other CV informations

PERSONAL SKILLS

Medical doctor with consolidated experience and track record in translational hematology in the field of myeloid and lymphoid hematological neoplasms, including the discovery of the role of the NOTCH1 gene mutation as an unfavorable prognostic factor in CLL and of the importance of the mutated leukemic subclones detected at the time of diagnosis in the course of the disease (Sportoletti et al., Br J Haematol 2010;151:404; Sportoletti et al., Leukemia 2014;28:436).

MEMBERSHIPS

European Hematology Association (EHA), Italian Society of Experimental Hematology (SIES), European Research Initiative in CLL (ERIC).



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

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

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|---|------------------|-----------|-----|------|-------------------------------|----------|--------|-----|
| A novel NOTCH1 PEST domain mutation in a case of chronic lymphocytic leukemia. LEUK LYMPHOMA | Letter with Data | 1780-1782 | 54 | 2013 | 10.3109/10428194.2012.749405 | 23151304 | 2 | F |
| The human NPM1 mutation A perturbs megakaryopoiesis in a conditional mouse model. BLOOD | Article | 3447-3458 | 121 | 2013 | 10.1182/blood-2012-08-449553 | 23435463 | 18 | F |
| A revised NOTCH1 mutation frequency still impacts survival while the allele burden predicts early progression in chronic lymphocytic leukemia. LEUKEMIA | Letter with Data | 436-439 | 28 | 2014 | 10.1038/leu.2013.289 | 24177259 | 13 | F |
| Mouse models of NPM1-mutated acute myeloid leukemia: Biological and clinical implications. LEUKEMIA | Article | 269-278 | 29 | 2015 | 10.1038/leu.2014.257 | 25179729 | 26 | F |
| Ibrutinib treatment of a patient with relapsing chronic lymphocytic leukemia and sustained remission of Richter syndrome. TUMORI | Article | S37-S40 | 103 | 2017 | 10.5301/tj.5000667 | 28708231 | 1 | L |
| A scale of "bad" co-mutations in NPM1-driven AML. BLOOD | Review | 1877-1878 | 130 | 2017 | 10.1182/blood-2017-09-804062 | 29074594 | 3 | L |
| Bepriidil exhibits anti-leukemic activity associated with NOTCH1 pathway inhibition in chronic lymphocytic leukemia. INT J CANCER | Article | 958-970 | 143 | 2018 | 10.1002/ijc.31355 | 29508386 | 8 | L |
| NOTCH1 is aberrantly activated in chronic lymphocytic leukemia hematopoietic stem cells. FRONT ONCOL | Article | 2-7 | 8 | 2018 | 10.3389/fonc.2018.00105 | 29732315 | 10 | L |
| NOTCH1 aberrations in Chronic lymphocytic leukemia. FRONT ONCOL | Review | 1-20 | 8 | 2018 | 10.3389/fonc.2018.00229 | 29998084 | 26 | L |
| Uncommon lymphoplasmacytic lymphoma with IgA paraproteinemia: a challenging clinical diagnosis solved by MYD88 mutation analysis. ANN HEMATOL | Letter with Data | 1507-1508 | 98 | 2019 | 10.1007/s00277-018-3545-9 | 30426157 | 1 | L |
| GATA1 epigenetic deregulation contributes to the development of AML with NPM1 and FLT3-ITD cooperating mutations. LEUKEMIA | Letter with Data | 1827-1832 | 33 | 2019 | 10.1038/s41375-019-0399-7 | 30755706 | 4 | F |
| Decreased NOTch1 activation correlates with response to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. CLIN CANCER RES | Article | 7540-7553 | 25 | 2019 | 10.1158/1078-0432.CCR-19-1009 | 31578228 | 9 | L |
| BCOR gene alterations in hematologic diseases. BLOOD | Review | 2455-2468 | 138 | 2021 | 10.1182/blood.2021010958 | 33945606 | 3 | F |
| Lessons, challenges and future therapeutic opportunities for pi3k inhibition in cll. CANCER | Review | 1-15 | 13 | 2021 | 10.3390/cancers13061280 | 33805745 | 10 | L |
| Bcor deficiency perturbs erythro-megakaryopoiesis and cooperates with Dnmt3a loss in acute erythroid leukemia onset in mice. LEUKEMIA | Article | 1949-1963 | 35 | 2021 | 10.1038/s41375-020-01075-3 | 33159179 | 7 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|---|--------------|------|-----|------|-------------------------------|----------|--------|-----|
| NOTCH1 Activation Negatively Impacts on Chronic Lymphocytic Leukemia Outcome and Is Not Correlated to the NOTCH1 and IGHV Mutational Status. FRONT ONCOL | Article | 1-8 | 11 | 2021 | 10.3389/fonc.2021.668573 | 34123837 | 0 | L |
| Richter's transformation in the heart. LANCET ONCOL | Note | e341 | 22 | 2021 | 10.1016/S1470-2045(21)00153-4 | 34197763 | 1 | L |
| Nk cells in chronic lymphocytic leukemia and their therapeutic implications. INT J MOL SCI | Review | 3-31 | 22 | 2021 | 10.3390/ijms22136665 | 34206399 | 1 | F |
| Case Report: Contrasting BCL2 Upregulation With Venetoclax in a Case of Refractory Lymphomatoid Papulosis and Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. FRONT ONCOL | Case Reports | 1-4 | 11 | 2021 | 10.3389/fonc.2021.729106 | 34568060 | 0 | L |

* 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 |
| Gilead Fellowship Program | University of Perugia- Department of Medicine | 2015 | NOTCH1 mutations as targets of kinase inhibition in chronic lymphocytic leukemia; Role: Principal Investigator | Coordinator | 15.000,00 | Not applicable |
| Gilead Fellowship Program | University of Perugia- Department of Medicine | 2016 | Generation of new assays for the detection and monitoring of NOTCH1 PEST mutation in CLL | Coordinator | 20.000,00 | Not applicable |
| Gilead Fellowship Program | University of Perugia- Department of Medicine | 2017 | Defining the role of NOTCH1 in Chronic Lymphocytic Leukemia hematopoietic stem cells | Coordinator | 20.000,00 | Not applicable |
| Gilead Fellowship Program | University of Perugia- Department of Medicine | 2018 | Analyzing the NOTCH1 regulators RAB GTPases and NUMB protein as new prognostic biomarkers in chronic lymphocytic leukemia | Coordinator | 25.000,00 | Not applicable |
| Gilead Fellowship Program | University of Perugia- Department of Medicine | 2019 | Dissecting context-dependent NOTCH/ligand network and its interactions with distinct immune evasion pathways in DLBCL biogenesis and prognostication | Coordinator | 25.000,00 | Not applicable |
| Gilead Fellowship Program | University of Perugia- Department of Medicine | 2021 | Investigating the interplay between NOTCH1 and GSK3β activity IN DLBCL: defining new biomarkers with oncogenic potential | Coordinator | 30.000,00 | Not Applicable |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|--|---|------|---|----------------------|-------------|---|
| Italian Ministry of Education University and Research (MIUR)-SIR Program | University of Perugia- Department of Medicine | 2014 | Development of new treatments for chronic lymphocytic leukemia targeting the NOTCH1 pathway, Id. RBSI14GPBL | Coordinator | 583.000,00 | Not applicable |
| Italian Association for Cancer Research (AIRC) | University of Perugia- Department of Medicine | 2015 | NOTCH1 mutations in chronic lymphocytic leukemia: improving biological characterization, diagnosis and targeted therapy, Grant Id.17442 | Coordinator | 210.000,00 | https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigat-or-grant |
| Italian Association for Cancer Research (AIRC) | University of Perugia- Department of Medicine | 2018 | Exploring novel approaches to NOTCH1 targeting as therapy for chronic lymphocytic leukemia, Investigator Grant Id. 21352 | Coordinator | 844.800,00 | https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigat-or-grant |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Pettirossi

First Name: Valentina

Last name at birth:

Gender: F

Title: Molecular and cellular biologist involved in preclinical testing of the novel CAR T-Cell constructs

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:6506212815

ORCID ID:N/A

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Perugia - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, and Center for Hemato-Oncology Research (CREO)

Street: piazzale Menghini, 8

Postcode / Cedex: 06132

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Perugia | Master's Degree / Laurea Magistrale | Biological Science MSc | 1991 | 1993 |
| University of Perugia | Specialization / Specializzazione | Specialization in Clinical Pathology | 1996 | 1997 |
| University of Perugia | PhD | PhD in Cellular and Molecular Pathology | 1999 | 2002 |

Personal Statement:

I am a senior molecular and cellular biologist with a consolidated experience in in vitro and in vivo mouse experiments with cell lines and primary tumor cells of hematopoietic origin (Pettirossi, ... , and Tiacci. Blood 2015;125:1207 - Plenary Paper). As a member of the research group of Prof. E. Tiacci, I will work at the pre-clinical assessment of the novel CAR T-Cell constructs proposed in this project.

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Positions

| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
|------------------------------------|--|----------------|---|-----------|---------|
| University of Perugia | Institute of General Pathology | Perugia, Italy | Fellow in Clinical Pathology, (Head: Prof. Maria Pia Viola-Magni) | 1994 | 1996 |
| European Institute of Oncology | Department of Experimental Oncology | Milano, Italy | Research on signal transduction from activated receptor tyrosine kinases | 1996 | 1998 |
| University of Perugia | Internal Medicine and Oncological Sciences Section, Dept of Clinical and Experimental Medicine, Molecular Biology Laboratory | Perugia, Italy | Research on signal transduction from activated receptor tyrosine kinases, (Head: Prof. Pier Giuseppe Pelicci) | 1998 | 1999 |
| University of Perugia | Molecular Biology Laboratory, Dept of Clinical and Experimental Medicine, Physiopathology Section | Perugia, Italy | Research on molecular mechanisms in proliferative processes, (Head: Prof. Maria Pia Viola-Magni) | 1999 | 2005 |
| University of Perugia | Department of Medicine, Hematology and Clinical Immunology Section | Perugia, Italy | Post Doctoral fellow -Research on pathogenesis of Acute Myeloid Leukaemia with normal karyotype (Head: Prof. B. Falini) | 2005 | 2012 |
| University of Perugia | Department of Medicine, Hematology and Clinical Immunology Section | Perugia, Italy | Post Doctoral fellow, Research program in Hairy Cell Leukemia HCL (Head: Prof. E. Tiacci) | 2012 | 2016 |
| University of Perugia | Department of Medicine and Surgery | Perugia, Italy | Assistant Professor of Hematology | 2016 | 2020 |
| Hospital of Perugia | Institute of Hematology | Perugia, Italy | Diagnostic Hematopathology (Head: Prof. B. Falini) | 2020 | 2021 |
| University and Hospital of Perugia | Department of Medicine and Surgery and Institute of Hematology | Perugia, Italy | Research program in Hairy Cell Leukemia and classical Hodgkin lymphoma (Head: Prof. Enrico Tiacci) | 2021 | 2022 |

Other awards and honors

N/A

| Grant | | | | | | |
|-------------------------------------|--|-----------|---|----------------------|--------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| AIRC Foundation for Cancer Research | University of Perugia - Department of Medicine and Surgery | 2019-2022 | GENETICS AND TARGETED THERAPY OF CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA (INVESTIGATOR GRANT) | Collaborator | 2.170.999,99 | https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigat-or-grant |
| Ministry of Health | Hospital of Perugia | 2019-2023 | HAIRY CELL LEUKEMIA - TOWARDS A CHEMOTHERAPY -FREE TARGETED THERAPY CENTERED AROUND BRAF INHIBITION (RICERCA FINALIZZATA) | Collaborator | 434.025,00 | https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?id=208&lingua=italiano |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|--|--|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| AIRC (Italian Association for Cancer Research) | University of Perugia - Department of Medicine | 2017-2019 | HAIRY CELL LEUKEMIA: TOWARD A CHEMOTHERAPY-FREE TARGETED THERAPY CENTERED AROUND BRAF INHIBITION (INVESTIGATOR GRANT) | Collaborator | 600.000,00 | https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigat-or-grant |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Flenghi

First Name: Leonardo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Clinical hematologist selecting suitable patients for procurement of crucial biological samples

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 27.0

Scopus Author Id:57190242450

ORCID ID:N/A

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Perugia - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, and Center for Hemato-Oncology Research (CREO)

Street: Piazza Menghini 1

Postcode / Cedex: 06132

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Perugia | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Degree in Medicine | 1979 | 1985 |
| University of Perugia | Specialization / Specializzazione | Specialty in Hematology | 1994 | 1998 |
| University of Perugia | Specialization / Specializzazione | Speciality in Internal Medicine | 1986 | 1991 |

Personal Statement:

Dr. Leonardo Flenghi, a senior clinical hematologist, is the head of the Aggressive Lymphoma Therapy Unit at the institute of Hematology in Perugia. He has been the co-investigator of several clinical trials on lymphomas. He will procure tumor samples of lymphoma and myeloma patients for in vitro pre-clinical testing of the newly developed CAR T cell constructs. He will also select lymphoma and myeloma patients for proof-of-concept manufacturing of the novel CAR T cells starting from primary blood T cells taken from patients in an appropriate phase of their disease (relapsed or refractory after, or ineligible to, anti-CD19 or anti-BCMA CAR T cells).

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Positions

| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
|-----------------------|------------------------------|----------------|--|-----------|---------|
| Hospital of Perugia | Bone Marrow Transplant Unit | Perugia, Italy | Internship | 1985 | 1989 |
| University of Perugia | Molecular Biology Laboratory | Perugia, Italy | Junior Researcher | 1990 | 1991 |
| University of Perugia | Hemopathology Laboratory | Perugia, Italy | Junior Researcher | 1991 | 1993 |
| Hospital of Perugia | Hematology | Perugia, Italy | Staff Hematologist | 1993 | 2019 |
| Hospital of Perugia | Hematology | Perugia, Italy | Head of the Aggressive Lymphoma Therapy Unit | 2005 | 2022 |

Other awards and honors

N/A

Grant

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|--|---|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| Ministry of Health and Umbria Region | Hospital of Perugia | 2016 | HAIRY CELL LEUKEMIA - TOWARDS A CHEMOTHERAPY -FREE TARGETED THERAPY CENTERED AROUND BRAF INHIBITION, RF-2016-02362264 | Collaborator | 434.025,00 | https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?id=208&lingua=italiano |
| AIRC (Italian Association for Cancer Research) | University and Hospital of Perugia | 2020-2025 | Genetics and Targeted Therapy of Classical Hodgkin Lymphoma | Collaborator | 2,17 | https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?id=208&lingua=italiano |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: DI IANNI

First Name: MAURO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Head of the Collaborating Unit

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 28.0

Scopus Author Id:6701796487

ORCID ID:0000-0002-6701-4023

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Abruzzo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Pescara - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit

Street: via Fonte Romana 6

Postcode / Cedex: 65127

Town: Pescara

Phone:

Phone 2: 0864499298

| Education / training | | | | |
|---|--|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Perugia | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | School of Medicine | 1984 | 1991 |
| University of Perugia- Department of Medicine | Specialization / Specializzazione | School of Hematology | 1992 | 1996 |
| University of Perugia- Department of Medicine | PhD | Bone Marrow Transplantation Biotechnologies | 2000 | 2004 |

Personal Statement:

I am an Associate Professor of Hematology at the University of Chieti-Pescara and Director of the Hematology Unit at the Hospital of Pescara (Abruzzo, Italy). I led pilot preclinical and clinical studies of regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy in the context of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Martelli, Di Ianni*, et al. Blood 2014;124:638 *Corresponding author; Del Papa, ..., and Di Ianni. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:1847-1851). As the head of the second Unit of this project, I will contribute my expertise in cellular immunotherapy as well as the availability of a Good Laboratory Practice (GLP)-compliant research facility and a Good Manufacturing Practice (GMP)-compliant cell factory that will be crucial for the feasibility of the project.

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Positions

| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
|------------------------------|---|-----------------|-------------------------|-----------|---------|
| University of L'Aquila | Department of Life, Health and Environmental Sciences | L'Aquila, Italy | Assistant Professor | 2008 | 2017 |
| University of Chieti-Pescara | Department of Medicine and Sciences of Aging | Chieti, Italy | Assistant Professor | 2017 | 2019 |
| University of Chieti-Pescara | Department of Medicine and Sciences of Aging | Chieti, Italy | Associate Professor | 2019 | 2022 |
| ASL Pescara | Pescara Hospital, Hematology Unit | Pescara, Italy | Head of Hematology Unit | 2021 | 2022 |

Other awards and honors

Fellow at the Centre de Therapie Genique, Institut Paoli-Calmettes, Marseille France, (1993-1994)

Fellowship from the French Ministry of Foreign Affairs (1997)

Fellowship from Nexstar Pharmaceuticals Inc, Boulder (CO), USA (1998-1999)

Fellowship from "Fondazione Anna Villa Rusconi" for cancer research (2000)

| Grant | | | | | | |
|--|---|-----------|---|----------------------|--------------|--|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| European Union 7th Framework Programme | University of L'Aquila | 2013-2017 | COST Action BM1305 (2014-2017): Action to focus and accelerate cell-based tolerance-inducing therapies | Collaborator | 2.014.755,29 | www.cost.eu/actions/BM1305/ |
| Ministry of Health | ASL PESCARA | 2020 | Adoptive immunotherapies with regulatory and conventional T cells and/or Natural Killer cells: safe and effective strategies to minimize the risk of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HEAD OF A COLLABORATING UNIT) | Collaborator | 150.000,00 | Not applicable |
| MUR- PRIN | University of Perugia- Department of Medicine | 2010-2012 | Molecular mechanisms underlying the survival signals from NOTCH1 and NOTCH2 in chronic lymphocytic leukemia cells | Collaborator | 130.000,00 | Not applicable |
| MUR-PRIN | University of Perugia- Department of Medicine and Surgery | 2013-2016 | Ruolo della via di segnalazione di Notch nell'integrazione dei meccanismi oncogenici: nuove prospettive terapeutiche Role of the NOTCH signaling pathway in integrating oncogenic mechanisms: new therapeutic perspectives | Collaborator | 154.000,00 | Not applicable |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: SANTARONE

First Name: STELLA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Director of the bone marrow transplantation program at the Collaborating Unit, she will be involved in the proof-of-concept manufacturing of the novel CAR T cells proposed in the project

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth:

Nationality: Italiana

Date of birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 27.0

Scopus Author Id: 16140316000

ORCID ID: 0000-0002-5037-0515

RESEARCH ID: N/A

Contact address

Current organisation name: Abruzzo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Pescara - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit

Street: Via Fonte Romana 8

Postcode / Cedex: 65125

Town: Pescara

Phone:

Phone 2: 0854252269

| Education / training | | | | |
|---|--|--------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| "G. D'Annunzio" University of Chieti, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | School of Medicine | 1989 | 1995 |
| "G. D'Annunzio" University of Chieti, Italy | Specialization / Specializzazione | Hematologist | 1995 | 1999 |

Personal Statement:

I lead the bone marrow transplantation program and unit at Pescara Hospital. The focus of my research has been allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, following myeloablative or reduce-intensity conditioning regimens, for patients with malignant hemopathies, thalassemia major and other congenital hemopathies, using matched related or unrelated donors, cord blood and haploidentical donors. I will contribute my experience in cellular immunotherapy for the proof-of-concept manufacturing of the novel CAR T cells proposed in the project from healthy donors as well as from relapsed or refractory lymphoma and myeloma patients.

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Positions

| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
|-------------|---|----------------|--------------------------------|-----------|---------|
| ASL Pescara | Hematology Department | Pescara, Italy | Assistant Doctor | 2001 | 2018 |
| ASL Pescara | Bone Marrow Transplantation (BMT) Unit. | Pescara, Italy | Director of Transplant Program | 2018 | 2022 |

Other awards and honors

Fellow at the National Cancer Institute H. Lee Moffitt (Bone Marrow Transplant Unit), Tampa, Florida (USA) (2008-2009)

Grant

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|-----------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|-----------------------------|
| GIMEMA | ASL Pescara | 2021-2022 | Prospective randomized study on the feasibility of allogeneic stem cell transplantation in higher-risk myelodysplastic syndromes, performed upfront or preceded by azacitidine or conventional chemotherapy, according to the BM-blast proportion (ACROBAT trial) | Coordinator | 0,00 | Not applicable |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Perriello

First Name: Vincenzo Maria

Last name at birth:

Gender: M

Title: Co-inventor of new anti-CD79b and anti-PDL1 monoclonal antibodies, together with the PI he will supervise the pre-clinical testing of related CAR T cells

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth:

Date of birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 8.0

Scopus Author Id:56523062800

ORCID ID:0000-0003-4105-9087

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Perugia - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, and Center for Hemato-Oncology Research (CREO)

Street: piazzale Menghini 8/9

Postcode / Cedex: 06132

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|---|--|--|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Perugia | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Degree in Medicine and Surgery | 2003 | 2009 |
| University of Perugia | Specialization / Specializzazione | Residency in Hematology, Institute of Hematology and Bone Marrow transplantation | 2010 | 2015 |
| University of Perugia, Department of Medicine | PhD | PhD course in Clinical and Molecular Medicine | 2016 | 2019 |

Personal Statement:

I am an Assistant Professor of Hematology and a translational researcher trained in the field of CAR T cell design at the Tettamanti Research Center of University Milano-Bicocca, specifically in the development of dual-targeting CARs against acute myeloid leukemia (Perriello et al., Haematologica 2020;105(s2):S20 and Blood 2021;138:1699) and Hodgkin Lymphoma (PI of an Under40 grant by the Italian Lymphoma Foundation/FIL). Key for the success of this project, I am the co-inventor of a patent on a new anti-CD79b monoclonal antibody, and the co-developer of a new anti-PDL1 antibody soon to be patented. Together with the PI, I will supervise and coordinate all research activities involving generation and testing of novel CD79b CAR T cells with or without anti-PDL1 costimulatory receptor.

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Positions

| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
|-----------------------|--|----------------|-----------------------------------|-----------|---------|
| University of Perugia | Department of Medicine and Surgery, Institute of Hematology (Prof. B. Falini) | Perugia, Italy | Post-doctoral fellow | 2019 | 2021 |
| University of Perugia | Department of Medicine and Surgery, Institute of Hematology (Prof. B. Falini) | Perugia, Italy | Assistant Professor of Hematology | 2021 | 2024 |
| University of Perugia | Department of Medicine and Surgery, Clinical Unit of Hematology and Bone marrow trasplantation | Perugia, Italy | Hematologist | 2021 | 2022 |

Other awards and honors

Travel grant winner, 23rd Congress of the European Hematology Association, Stockholm 15-18 June 2018

Travel grant winner, 1st European CAR T Cell Meeting, Paris 15 Feb 2019

Scholarship award, 5th ESH International Conference on Acute myleoid leukemia - Molecular and translational advances in biology and treatment, Estoril 22-24 Ottobre 2019

Certification as CAR-T Specialist by the HQM Research Center (Ireland)

| Grant | | | | | | |
|-----------------------------------|--|------|---|----------------------|-------------|--|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| GILEAD Fellowship | University of Perugia- Department of Medicine and Surgery,Centro Ricerche Onco-Ematologico | 2021 | Investigating the immunomodulatory effect of radiation bridging therapy to Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) cell treatment | Coordinator | 30.000,00 | Investigating the immunomodulatory effect of radiation bridging therapy to Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) cell treatment Bandi Gilead |
| Fondazione Italiana Linfomi (FIL) | University of Perugia- Department of Medicine and Surgery,Centro Ricerche Onco-Ematologico | 2021 | DUAL CAR-CIK cells in Hodgkin lymphoma | Coordinator | 100.000,00 | Bando Giovani Ricercatori Luigi Resegotti - Fondazione Italiana Linfomi (filinf.it) |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: SCHIATTONE

First Name: LUANA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Clinical hematologist selecting suitable patients for procurement of crucial biological samples

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 5.0

Scopus Author Id:56197387700

ORCID ID:0000-0002-6301-4093

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Abruzzo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Pescara - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit

Street: via fonte romana 8

Postcode / Cedex: 65124

Town: Pescara

Phone:

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|--|--------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Siena | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | School of medicine | 2006 | 2012 |
| University of Florence | Specialization / Specializzazione | Hematologist | 2012 | 2018 |

Personal Statement:

I am a clinical hematologist with interest and expertise in the treatment of lymphoid neoplasms with targeted drugs, working in the Lymphoma Unit at the Pescara Hospital. I will procure tumor samples of lymphoma and myeloma patients for in vitro pre-clinical testing of the newly developed CAR T cell constructs. I will also select lymphoma and myeloma patients for proof-of-concept manufacturing of the novel CAR T cells starting from primary blood cells taken from patients in an appropriate phase of their disease (relapsed or refractory after, or ineligible to, anti-CD19 or anti-BCMA CAR T cells).

Positions and honors

| Positions | | | | | |
|-----------------------|---------------------------|----------------|----------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| San Raffaele Hospital | Hematology Unit | Milan, Italy | Medical Doctor | 2018 | 2021 |
| ASL Pescara | Hematology Unit | Pescara, Italy | Medical Doctor | 2021 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Other awards and honors

N/A

| Grant | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------|--------|----------------------|-------------|-----------------------------|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| GILEAD | IRCCS San Raffele Milano | 2020-2021 | ZUMA 8 | Coordinator | 0,00 | Not applicable |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

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

Last Name: Gentili

First Name: Marco

Last name at birth:

Gender: M

Title: Generation and pre-clinical efficacy testing of anti CD79b and/or PDL1 CAR-T cells

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: italiana

Place of Birth:

Date of birth:

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

Scopus Author Id:56966320400

ORCID ID:0000-0002-2305-4488

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Regione Umbria - Azienda Ospedaliera di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Perugia - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, and Center for Hemato-Oncology Research (CREO)

Street: PIAZZALE MENGHINI 8/9, SAN SISTO, PERUGIA, ITALY

Postcode / Cedex: 06132

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Perugia | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Biotechnology | 2007 | 2011 |
| University of Perugia | Master's Degree / Laurea Magistrale | Medical, Veterinary or Forensic Biotechnological Science | 2011 | 2014 |
| University of Perugia | PhD | Biotechnology | 2015 | 2019 |

Personal Statement:

I am a post-doctoral biotechnologist fellow experienced in cellular immunology, with a focus on T cell biology and in vivo mouse models.. I will be in charge for the generation and pre-clinical in vitro and in vivo testing of novel CD79b CAR T cells with or without anti-PDL1 costimulatory receptor, to assess their efficacy against tumor cells of B-non Hodgkin lymphomas and myeloma, including in xenograft mouse models.

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Positions

| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
|-----------------------|---|----------------|------------------------------|-----------|---------|
| University of Granada | Department of Pharmacology | Granada, Spain | Short-Term Fellowship (EMBO) | 2019 | 2019 |
| University of Perugia | Department of Medicine and Surgery, section of Pharmacology | Perugia, Italy | Biotechnology Researcher | 2019 | 2019 |
| University of Perugia | Department of Medicine and Surgery, section of Pharmacology | Perugia, Italy | Post Doctoral Researcher | 2019 | 2020 |
| University of Granada | Department of Pharmacology | Granada, Spain | ERASMUS+ FOR TRAINING | 2020 | 2020 |
| University of Perugia | Department of Medicine and Surgery, section of Pharmacology | Perugia, Italy | Post Doctoral Researcher | 2020 | 2021 |
| University of Perugia | Department of Medicine and Surgery, section of Hematology | Perugia, Italy | Post Doctoral Researcher | 2022 | 2022 |

Other awards and honors

Winner of a EMBO (European Molecular Biology Organization) Short-Term Fellowship (from 01/2019 to 04/2019) at the Department of Pharmacology, University of Granada (Spain).

Grant

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|---|---|------|---|----------------------|-------------|-----------------------------|
| Ministry of Higher Education and Research/ European Union | University of Perugia- Department of Medicine and Surgery | 2015 | Possibili effetti di mediatori lipidici derivanti dall'olio di oliva e interazione col sistema dei cannabinoidi nella regolazione della differenziazione dei linfociti T nel topo in vitro ed in vivo NUTRAFAST PON01_01226 | Collaborator | 9.250,16 | Not applicable |
| Ministry of Higher Education and Research | University of Perugia- Department of Medicine and Surgery | 2019 | Study of the crosstalk between multiple pathways in the regulation of inflammatory processes in models of chronic and degenerative diseases. PRIN_2017_RONCHETTI | Collaborator | 25.000,00 | Not applicable |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|-------------------------------------|--|------|--|----------------------|-------------|-----------------------------|
| Ministry of University and Research | University of Perugia- Department of Medicine and Surgery | 2020 | Development of protocols for the collection and processing of samples of the human intestinal microbiota PON BIOMIS codice progetto n. ARS01_01220 - CUP J66C18000470008 | Collaborator | 25.000,00 | Not applicable |
| European Research Council | University of Perugia - Department of Medicine and Surgery | 2022 | Improving therapy of NPM1-mutated AML- TREAT-NPM1-AML, ERC-2017-Number 740230 | Collaborator | 27.500,00 | Not applicable |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

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

Last Name: CORRADI

First Name: GIULIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Proof-of-concept manufacturing of novel CAR T cells against CD79b and/or PDL1

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:57192980324

ORCID ID:0000-0003-2585-4881

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Abruzzo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Pescara - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit

Street: via Luigi Polacchi, 11

Postcode / Cedex: 66100

Town: Chieti

Phone:

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Bologna | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Biotechnology applied to Life Sciences | 2009 | 2012 |
| University of Bologna | Master's Degree / Laurea Magistrale | Medical Biotechnologies | 2012 | 2015 |
| University of Bologna | PhD | Biomedical and Neuromotor sciences | 2015 | 2019 |

Personal Statement:

I am a biotechnologist currently working as a post-doctoral fellow at the University of Chieti-Pescara in the research group of Prof. M. Di Ianni, being involved in the generation of CAR-T and CAR-NK cells against onco-hematological targets. In this project, I will provide this expertise to the proof-of-concept manufacturing of novel CAR T cells against CD79b and/or PDL1.

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Positions

| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
|------------------------------|--|----------------|--|-----------|---------|
| University of Bologna | Department of Biomedical and Neuromotor Sciences | Bologna, Italy | PhD Student with scholarship | 2015 | 2019 |
| University of Bologna | Department of Experimental, diagnostic and specialty medicine; Institute of Hematology L. & A. Seragnoli | Bologna, Italy | Post Doctoral Researcher on Hematology | 2019 | 2022 |
| University of Chieti-Pescara | CAST, Centre for Advanced Studies and technologies | Chieti, Italy | Post Doctoral Researcher | 2022 | 2022 |

Other awards and honors

Travel Grant: ESH 3rd workshop the Haematological Tumour Microenvironment and its Therapeutic Targeting (2019)

Mobility scholarship for research Marco Polo, spent at the Erasmus Medical Center, Rotterdam The Netherlands (6 months, 2017-2018)

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



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.11 Additional Research Collaborators n. 4 - Under 40 to hire

Last Name: Fabi

First Name: Bianca

Last name at birth:

Gender: F

Title: Proof-of-concept manufacturing of novel CAR T cells against CD79b and/or PDL1

Country of residence: ITALY

Nationality: ITALIANA

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 2.0

Scopus Author Id:57196481521

ORCID ID:0000-0002-1290-2760

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Abruzzo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hospital and University of Pescara - Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit

Street: Via Luigi Polacchi, 11

Postcode / Cedex: 66100

Town: Chieti

Phone:

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of L'Aquila | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Biology | 2007 | 2011 |
| Sapienza University of Rome | Master's Degree / Laurea Magistrale | Biology applied to biomedical research | 2011 | 2014 |

Personal Statement:

I am a post-graduate fellow at the University of Chieti-Pescara, working in the group of Prof. Di Ianni at the characterization and expansion in vitro of regulatory T cells, as well as at the study of regulatory and conventional T cell adoptive immunotherapy in the context of allogenic hematopoietic stem cell transplantation. In this project, I will provide my expertise to the proof-of-concept manufacturing of novel CAR T cells against CD79b and/or PDL1.

Positions and honors

| Positions | | | | | |
|------------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| University of L'Aquila | Molecular Biologic laboratory | L'Aquila, Italy | Research fellow | 2017 | 2019 |
| University of Chieti-Pescara | Hematological Cell Engineering laboratory | Chieti, Italy | Research fellow | 2020 | 2022 |

Other awards and honors

Sent date: 08/07/2022 08.57



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

N/A

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



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

2.17 Expertise Research Collaborators

| Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators | | | | | | | | | |
|---|---|---------|------------|-----|------|------------------------------|----------|--------|-----|
| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
| Sportoletti Paolo | Mutational landscape of AML with normal cytogenetics: Biological and clinical implications. BLOOD REV | Review | 13-22 | 27 | 2013 | 10.1016/j.blre.2012.11.001 | 23261068 | 72 | O |
| Sportoletti Paolo | Mutant NPM1 Maintains the Leukemic State through HOX Expression. CANCER CELL | Article | 499-512.e9 | 34 | 2018 | 10.1016/j.ccell.2018.08.005 | 30205049 | 90 | O |
| Sportoletti Paolo | NOTCH1 aberrations in Chronic lymphocytic leukemia. FRONT ONCOL | Review | 1-28 | 8 | 2018 | 10.3389/fonc.2018.00229 | 29998084 | 26 | L |
| Sportoletti Paolo | COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. LEUKEMIA | Article | 2354-2363 | 34 | 2020 | 10.1038/s41375-020-0959-x | 32647324 | 79 | O |
| Sportoletti Paolo | NPM1-mutated acute myeloid leukemia: From bench to bedside. BLOOD | Review | 1707-1721 | 136 | 2020 | 10.1182/blood.2019004226 | 32609823 | 42 | O |
| Pettirossi Valentina | Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. HAEMATOLOGICA | Article | 635-639 | 98 | 2013 | 10.3324/haematol.2012.078071 | 23349307 | 49 | O |
| Pettirossi Valentina | BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. CLINICAL TRIAL | Article | 1207-1216 | 125 | 2015 | 10.1182/blood-2014-10-603100 | 25480661 | 57 | F |
| Pettirossi Valentina | Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid target NPM1 mutant oncoprotein levels and induce apoptosis in NPM1-mutated AML cells. BLOOD | Article | 3455-3465 | 125 | 2015 | 10.1182/blood-2014-11-611459 | 25795919 | 83 | O |
| Pettirossi Valentina | Genomics of Hairy cell leukemia. J CLIN ONCOL | Review | 1002-1010 | 35 | 2017 | 10.1200/JCO.2016.71.1556 | 28297625 | 36 | O |
| Pettirossi Valentina | Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. BLOOD | Article | 2454-2465 | 131 | 2018 | 10.1182/blood-2017-11-814913 | 29650799 | 88 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|----------------|--|---------|---------------|-----|------|----------------------------------|----------|--------|-----|
| CORRADI GIULIA | The tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) promotes survival and migration of acute myeloid leukemia cells through CD63/PI3K/Akt/p21 signaling. ONCOTARGET | Article | 2261-2274 | 8 | 2017 | 10.18632/oncotarget.13664 | 27903985 | 25 | O |
| CORRADI GIULIA | The more, the better: "Do the right thing" for natural killer immunotherapy in acute myeloid leukemia. FRONTIERS IN IMMUNOLOGY | Review | NOT_FO UND | 8 | 2017 | 10.3389/fimmu.2017.01330 | 29097997 | 10 | O |
| CORRADI GIULIA | Mesenchymal stromal cells from myelodysplastic and acute myeloid leukemia patients display in vitro reduced proliferative potential and similar capacity to support leukemia cell survival. STEM CELL RES THER | Article | 1-14 | 9 | 2018 | 10.1186/s13287-018-1013-z | 30359303 | 29 | F |
| CORRADI GIULIA | The yin and yang of the bone marrow microenvironment: Pros and cons of mesenchymal stromal cells in acute myeloid leukemia. FRONT ONCOL | Review | 1-15 | 9 | 2019 | 10.3389/fonc.2019.01135 | 31709192 | 17 | O |
| CORRADI GIULIA | An IDO1-related immune gene signature predicts overall survival in acute myeloid leukemia. BLOOD ADV | Article | 87-99 | 6 | 2022 | 10.1182/bloodadvances.2021004878 | 34535017 | 1 | O |
| Fabi Bianca | Does locoregional chemotherapy still matter in the treatment of advanced pelvic melanoma? INT J MOL SCI | Article | 1-12 | 18 | 2017 | 10.3390/ijms18112382 | 29120401 | 2 | O |
| Fabi Bianca | NOTCH and graft-versus-host disease. FRONT IMMUNOL | Review | 1-8 | 9 | 2018 | 10.3389/fimmu.2018.01825 | 30147692 | 5 | O |
| Fabi Bianca | Clinical-Grade Expanded Regulatory T Cells Are Enriched with Highly Suppressive Cells Producing IL-10, Granzyme B, and IL-35. BIOL BLOOD MARROW TRASPLANT | Article | 2204-2210 | 26 | 2020 | 10.1016/j.bbmt.2020.08.034 | 32961369 | 2 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|------------------|--|------------------|-----------|-----------|------|-------------------------------|----------|--------|-----|
| Fabi Bianca | NOTCH1 Activation Negatively Impacts on Chronic Lymphocytic Leukemia Outcome and Is Not Correlated to the NOTCH1 and IGHV Mutational Status. FRONT ONCOL | Article | 1-8 | 11 | 2021 | 10.3389/fonc.2021.668573 | 34123837 | 0 | O |
| Fabi Bianca | NOTCH1 inhibition prevents GvHD and maintains GvL effect in murine models. BONE MARROW TRASPLANTATION | Letter with Data | 2019-2023 | 56 | 2021 | 10.1038/s41409-021-01297-8 | 33875813 | 1 | O |
| Flenghi Leonardo | The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: A prospective study. EUR J SURG ONCOL | Article | 64-70 | 41 | 2015 | 10.1016/j.ejso.2014.10.047 | 25468752 | 54 | O |
| Flenghi Leonardo | Randomized trial comparing R-CHOP versus high-dose sequential chemotherapy in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphomas. J CLIN ONCOL | Article | 4015-4022 | 34 | 2016 | 10.1200/JCO.2016.67.2980 | 28199143 | 35 | O |
| Flenghi Leonardo | Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen (R-COMP) for the treatment of lymphoma patients with advanced age or cardiac comorbidity. HEMATOL ONCOL | Article | 478-486 | 38 | 2020 | 10.1002/hon.2764 | 32542788 | 3 | L |
| Flenghi Leonardo | Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. J CLIN ONCOL | Article | 1214-1222 | 39 | 2021 | 10.1200/JCO.20.02465 | 33577377 | 17 | O |
| Flenghi Leonardo | High grade B-cell lymphoma with MYC, BCL2 and/or BCL6 rearrangements: unraveling the genetic landscape of a rare aggressive subtype of non-Hodgkin lymphoma. LEUK LYMPHOMA | Article | 1-7 | not found | 2022 | 10.1080/10428194.2021.2024821 | 35045798 | 1 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|--------------------------|--|---------|-----------|-----|------|------------------------------|----------|--------|-----|
| DI IANNI MAURO | Mesenchymal stem cells (MSCs) from scleroderma patients (SSc) preserve their immunomodulatory properties although senescent and normally induce T regulatory cells (T<inf>regs</inf>) with a functional phenotype: Implications for cellular-based therapy. CLIN EXP IMMUNOL | Article | 195-206 | 173 | 2013 | 10.1111/cei.12111 | 23607751 | 41 | O |
| DI IANNI MAURO | Y- Secretase inhibitor I induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells by proteasome inhibition, endoplasmic reticulum stress increase and notch down-regulation. INT J CANCER | Article | 1940-1953 | 132 | 2013 | 10.1002/ijc.27863 | 23001755 | 33 | O |
| DI IANNI MAURO | Notch1 modulates mesenchymal stem cells mediated regulatory T-cell induction. EUR J IMMUNOL | Article | 182-187 | 43 | 2013 | 10.1002/eji.201242643 | 23161436 | 49 | L |
| DI IANNI MAURO | "Designed" grafts for HLA-haploidentical stem cell transplantation. BLOOD | Article | 967-973 | 123 | 2014 | 10.1182/blood-2013-10-531764 | 24363403 | 47 | C |
| DI IANNI MAURO | HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. BLOOD | Article | 638-644 | 124 | 2014 | 10.1182/blood-2014-03-564401 | 24923299 | 220 | C |
| Perriello Vincenzo Maria | Pre-Chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: Prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (seifem 2010-a multicenter study). HAEMATOLOGICA | Article | 284-292 | 100 | 2015 | 10.3324/haematol.2014.113399 | 25638805 | 38 | O |
| Perriello Vincenzo Maria | Bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. AM J HEMATOL | Article | 1076-1081 | 91 | 2016 | 10.1002/ajh.24489 | 27428072 | 56 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|-----------------------------|---|---------|---------------|-----|------|----------------------------|----------|--------|-----|
| Perriello Vincenzo Maria | Acute Myeloid Leukemia Targeting by Chimeric Antigen Receptor T Cells: Bridging the Gap from Preclinical Modeling to Human Studies. HUM GENE THER | Review | 231-241 | 28 | 2017 | 10.1089/hum.2016.092 | 27967241 | 12 | O |
| Perriello Vincenzo Maria | Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. N ENGL J MED | Article | 1810-1823 | 384 | 2021 | 10.1056/NEJMoa2031298 | 33979489 | 16 | O |
| Perriello Vincenzo Maria | CD123 is consistently expressed on NPM1-mutated AML cells. CANCERS | Article | 1-14 | 13 | 2021 | 10.3390/cancers13030496 | 33525388 | 4 | F |
| Gentili Marco | Role of the glucocorticoid-induced leucine zipper gene in dexamethasone-induced inhibition of mouse neutrophil migration via control of annexin A1 expression. FASEB J | Article | 3054-3065 | 31 | 2017 | 10.1096/fj.201601315R | 28373208 | 12 | O |
| Gentili Marco | How glucocorticoids affect the neutrophil life. INT J MOL SCI | Review | NOT_FO UND | 19 | 2018 | 10.3390/ijms19124090 | 30563002 | 59 | O |
| Gentili Marco | GILZ restrains neutrophil activation by inhibiting the MAPK pathway. LEUKOC BIOL | Article | 187-194 | 105 | 2019 | 10.1002/JLB.3AB0718-255R | 30371949 | 11 | O |
| Gentili Marco | Selective CB2 inverse agonist JTE907 drives T cell differentiation towards a Treg cell phenotype and ameliorates inflammation in a mouse model of inflammatory bowel disease. PHARMACOL RES | Article | 21-31 | 141 | 2019 | 10.1016/j.phrs.2018.12.005 | 30552973 | 9 | F |
| Gentili Marco | A Glance at the Use of Glucocorticoids in Rare Inflammatory and Autoimmune Diseases: Still an Indispensable Pharmacological Tool? FRONT IMMUNOL | Review | 3-15 | 11 | 2021 | 10.3389/fimmu.2020.613435 | 33584696 | 3 | O |
| SANTARONE STELLA | Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: The 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). HAEMATOLOGICA | Article | 1514-1522 | 93 | 2008 | 10.3324/haematol.12828 | 18728030 | 96 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|------------------|--|------------------|-----------|-----|------|-----------------------------------|----------|--------|-----|
| SANTARONE STELLA | Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. BLOOD | Article | 849-857 | 121 | 2013 | 10.1182/blood-2012-08-453399 | 23165479 | 131 | O |
| SANTARONE STELLA | Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. LEUKEMIA | Article | 1891-1900 | 29 | 2015 | 10.1038/leu.2015.98 | 25882700 | 90 | O |
| SANTARONE STELLA | Sickle cell disease: An international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. BLOOD | Article | 1548-1556 | 129 | 2017 | 10.1182/blood-2016-10-745711 | 27965196 | 146 | O |
| SANTARONE STELLA | Pregnancy outcome following hematopoietic cell transplantation for thalassemia major. BONE MARROW TRASPLANTATION | Article | 388-393 | 52 | 2017 | 10.1038/bmt.2016.287 | 27819690 | 10 | F |
| SCHIATTONE LUANA | Chemoimmunotherapy with oral low-dose fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (old-FCR) as treatment for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia. LEUK RES | Article | 891-895 | 38 | 2014 | 10.1016/j.leukres.2014.05.016 | 24934847 | 10 | O |
| SCHIATTONE LUANA | Therapeutic use of brentuximab vedotin in CD30+ hematologic malignancies. ANTICANCER AGENTS MED CHEM | Review | 886-895 | 17 | 2017 | 10.2174/1871520616666160902100506 | 27592544 | 6 | O |
| SCHIATTONE LUANA | Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell Receptor inhibitor treatment: a retrospective multi-centre Italian experience. BR J HAEMATOL | Letter with Data | e8-e11 | 187 | 2019 | 10.1111/bjh.16123 | 31364153 | 7 | O |
| SCHIATTONE LUANA | The evolving treatment landscape of chronic lymphocytic leukemia. CURR OPIN ONCOL | Review | 568-573 | 31 | 2019 | 10.1097/CCO.0000000000000585 | 31593975 | 9 | F |
| SCHIATTONE LUANA | Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. BLOOD | Clinical Trial | 3507-3517 | 137 | 2021 | 10.1182/blood.2020008201 | 33651883 | 6 | O |

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

** Autocertificated

Sent date: 08/07/2022 08.57



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

3 - Ethics

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



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

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

4 - Call-specific questions

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

5 – Description Project

Summary description

Chimeric antigen receptors (CAR) T cells targeting CD19 and BCMA are revolutionizing the therapy of relapsed/refractory B non-Hodgkin lymphomas and multiple myeloma, respectively. However, CD19 and BCMA antigen escape and/or the immunosuppressive tumor microenvironment (TME) are limiting their therapeutic success. Since CAR specificity relies on



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

the single chain fragment variable (scFv) derived from monoclonal antibodies, we generated two new proprietary scFvs respectively recognizing CD79b in neoplastic B and plasma cells and the immune checkpoint PDL1. We will engineer T cells carrying an anti-CD79b CAR alone or together with an anti-PDL1 chimeric costimulatory receptor, in order to explore a new tumor cell target while overcoming PDL1-mediated TME immune-suppression. After extensive pre-clinical testing, we will validate the proof-of-concept manufacturing process of these innovative CAR-T cells for subsequent use in academic clinical trials and/or for commercial development.

Background / State of the art

CAR-T cells represent a novel immunotherapy approach whereby patient's own T cells are engineered by a synthetic molecule to recognize and attack tumor cells. In relapsed/refractory (r/r) B non-Hodgkin lymphomas (B-NHLs) and multiple myeloma (MM), CD19 and BCMA CAR-T cells result into an unprecedented rate of complete remissions (Gill S & Brudno JN, 2021). However, due to antigen loss/downregulation and/or low T cell activity within the immunosuppressive tumor microenvironment (TME) often driven by PD1/PDL1 checkpoints, about 60% of r/r high grade B-NHLs fail to respond or relapse after CD19 CAR-T cells, while anti-BCMA CAR-T cells for r/r MM mainly resulted in short-lasting responses (Byrne M, 2019; Teoh PJ, 2021). Thus, identification of alternative antigen targets and development of strategies to overcome TME immunosuppression are crucial.

We have recently generated novel monoclonal antibodies (mAbs) against the human B-cell marker CD79b (reactive against both B-NHL and MM cells) and the T cell checkpoint PDL1, to improve CAR-based therapies in r/r B-NHL and MM. The proposal aims firstly to preclinically validate an innovative single and dual targeting strategy based on T-cells transduced to express an anti-CD79b second generation CAR alone or with an anti-PD-L1 chimeric receptor without signalling domains, and secondly to proof the product manufacturing scaling process for subsequent academic and/or commercial clinical development.

Description and distribution of activities of each operating unit

This project will capitalize on the highly complementary expertises of two academic research units: i) the Center for Hemato-Oncology Research (CREO) at the University and Hospital of Perugia, experienced in the generation of new mAbs and validation of related scFv-derived CAR constructs (unit led by the PI, Prof. E. Tiacci); and ii) a hematology unit located in a public hospital of southern Italy (Pescara - Abruzzo; unit led by Prof. M. Di Ianni) that possesses an already accredited and authorized Cell Factory to proof product manufacturing with a fully automated closed process (CliniMACS Prodigy, Miltenyi Biotec).

In the first part of the project, researchers of CREO will generate T cells genetically modified with a lentiviral vector encoding a CAR transgene carrying an own, newly developed, anti-CD79b scFv. These CAR T cells will be tested *in vitro* and *in vivo* against CD79b+ B-NHL and MM cell lines and/or primary patient tumor cells. Primary patient tumor cells will be isolated from peripheral blood or bone marrow aspirates sent to the laboratory by clinicians involved in the proposal.

The same workflow will be carried out to test newly generated CAR-T cells carrying an own novel anti-PDL1 scFv (whose patent filing is currently ongoing) against PDL1+ cell lines. CD79b and PDL1 single targeting CAR T cells will be evaluated in different configurations of various extra- and intra-cellular CAR components, and tested for cytotoxicity, cytokine production and proliferation capacity *in vitro*, in order to identify the most efficient target recognition. Then, GFP/Luciferase engineered B-NHL and MM cell lines will inform, through bioluminescence imaging, on CAR-T cells anti-tumour efficacy *in vivo*. After identifying the best anti-CD79b and PDL1 single-targeting CAR constructs, we will generate dual CAR-T cells coexpressing a CD28-based second-generation anti-CD79b CAR and an anti-PDL1 41BB-based costimulatory receptor without signalling domain. Improved activity of dual CAR-T cells compared to single anti-CD79b CAR T cells will be validated *in vitro* and *in vivo* as outlined above, but also including PDL1+ cells as a third party in the *in vitro* co-culture.

In the second part of the project, the accredited and authorized (DGR 638 of Abruzzo, 28 October 2020) Cell Factory of Pescara hospital will be in charge for proofing the manufacturing scaling process of anti-CD79b +/- anti-PDL1 CAR-T cells. For this purpose, Good Manufacturing Production/GMP-grade lentiviral vectors encoding the novel transgenes developed within the first part of the project will be purchased from commercial vendors and manufactured by the latter in compliance with EU regulations. Then, standard operating procedures for CAR T cell-specific manufacturing will require validations of



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

the process previously established in the first part of the project regarding T cell activation, transduction and expansion. This validation will be performed first by using fresh healthy donors T lymphocytes, transduced and expanded with the CliniMacs Prodigy System. In a subsequent phase of the experimental manufacturing validation, also patients' T cells will be used to proof CAR T- cell manufacturing from relapsed/refractory lymphoma and myeloma patients previously exposed to multiple lines of therapy. Exhaustion markers (e.g., PDL1, LAG3, TIM3) will be checked during the 10-12 days expansion period. At least 3 runs of the manufacturing process will be performed.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

PRECLINICAL IN VITRO AND IN VIVO VALIDATION OF SINGLE AND DUAL TARGETING ANTI-CD79B, ANTI-PDL1 AND ANTI-CD79B/ANTI-PDL1 CAR-T CELLS .

About 30% of high-grade B-NHLs does not respond to anti-CD19 CAR-T cells due to CD19 target antigen escape (Plaks V, 2021) and 40-45% of patients with r/r MM relapse within 10 months due to reduction of BCMA expression or complete antigen loss (Brudno JN, 2018). Thus, the identification of alternative B and plasma cell targets is mandatory to improve CAR-based therapies of r/r B-NHLs and MM. CD79b could be an ideal target for CAR-T cell therapy since it is: i) highly expressed in most B-NHLs (Ding S, 2020), ii) is critical for B-cell lymphoma growth (Efremov DG, 2020); iii) is stably expressed at relapse after anti-CD19 and anti-CD22 CAR T-cell therapies (Ormhøj M 2019).

Hence, we recently developed at the University of Perugia a new mAb against the extracellular portion of CD79b protected by a provisional patent (originally filed in April 2021 at the Italian Ministry of Economic Development/MISE with the n. 102021000008201). Unlike other anti-CD79b antibodies, this mAb combines unique properties, including: i) ability to recognize both isoforms of CD79b, preventing splicing-mediated antigen escape; ii) reactivity not only with B-NHL (Fig. 1A) but also with myeloma cells (Fig. 1B-C; representative of at least 20 patients); and iii) recognition of a fixative-resistant epitope, allowing to easily assess its possible modulation after CAR-T cell therapy in routine biopsies. With the intention to treat subsets of patients previously treated with CD19-directed CAR T cells, we already generated CD79b CAR-T cells that confirmed to be effective and specific against B-NHL (Fig. 1D-E) and MM cell lines (Fig. 1F).

However, a single-targeting approach against a different B and plasma cell marker could still be inadequate to unleash the effectiveness of a novel anti-CD79b CAR-T cell therapy. Indeed, another main cause of CAR-T cell failure in high-grade B-NHLs and MM could be related to the programmed death ligand PDL1 immunosuppressive pathway (Wang H, 2019). T-cell function can be inhibited through PDL1 expression by various immune cells in the tumor microenvironment (TME) (e.g. M2-like immunosuppressive macrophages and myeloid-derived suppressor cells) (Rodriguez-Garcia A, 2021), as well as through frequent PDL1 expression by the tumor cells themselves in MM (Lee BH, 2020) and B-NHLs cases (most often in primary mediastinal B cell lymphoma and EBV-associated diffuse large B cell lymphomas, but also in subsets of other aggressive B-NHLs (; Chen BJ, 2013). Such PDL1+ cells can suppress CAR T cell activity against tumor cells causing anergy, exhaustion, apoptosis and differentiation into T regulatory cells (Ostrand-Rosenberg S, 2016). Hence, to boost immune attack in the immunosuppressive tumor microenvironment, we propose a novel dual targeting strategy based on T cells engineered with our own anti-CD79b CAR, alone or in combination with an own anti-PD-L1 chimeric receptor without signalling domains, encoded by the same transgene (Fig 1G-H). The aim of this approach is to match T cell activity and PD-L1/PD1 blockade at the same time (Fig. 1I).

In Aim 1, supported by the above preliminary efficacy data, we will further extensively optimize single-targeting CD79b and PDL1 CAR-T cells activity, exploiting B-NHL and MM cell lines and primary patient tumor cells provided by clinicians involved in the proposal. CD79b and PDL1 CAR constructs will be improved assessing various extra- and intra-cellular CAR components (including spacer of different lengths taken from CD8, CD28 or the CH3 immunoglobulin domain), for cytotoxicity, cytokine production and proliferation capacity in vitro, in order to identify the most efficient target recognition. GFP/Luciferase engineered B-NHL and MM cell lines will inform, through bioluminescence imaging, on CAR-T cells in vivo anti-tumour efficacy.



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Specific aim 2

PRECLINICAL IN VITRO AND IN VIVO COMPARISON BETWEEN DUAL TARGETING CD79B/PDL1 CAR-T CELLS AND SINGLE TARGETING CD79B CAR-T CELLS.

After identifying in Aim 1 the best CD79b and PDL1 CAR constructs, we will choose the best second-generation anti-CD79b CAR and anti-PD-L1 chimeric costimulatory receptor (CCR) to generate a bicistronic dual targeting transgene in a lentiviral backbone vector. We will then test the anti-tumor activity of CD79b/PDL1 CAR T cells using three different methods. Single CD79b and dual targeting with CAR-T cells will be initially tested in vitro by means of cytotoxic assays, measurement of cytokine production and proliferation capacity on CD79b+ and/or PDL1+ tumor cell lines. Since the highly immunosuppressive TME supporting tumor growth may inhibit CAR-T cell activity, we plan to establish long-term in vitro co-cultures with PDL1+ tumor cell lines and immune suppressive M2-like macrophages. This strategy would ideally prove that the co-expression of anti-PD-L1 CCR together with an CD79b CAR confers an advantage in terms of CAR-T cell expansion and efficacy over single-targeting anti-CD79b CAR T cells. Indeed, to prove the potential benefit of inhibiting the PD1/PDL1 checkpoint pathway through the anti-PD-L1 CCR, researchers of CREO will set-up different co-culturing assays to better recapitulate the complexity of the TME (e.g. single or dual CAR-T cells co-cultured with CD79b/PD-L1+ cell lines and/or PDL1+ immunosuppressive macrophages). Finally, expansion, persistence and exhaustion profiles of newly generated dual CAR-T cells will be compared to single anti-CD79b CAR T cells in vivo. Kinetics of a GFP/Luciferase engineered B-NHL or MM cell lines will be evaluated by injection in NSG immunodeficient mice, by bioluminescence imaging, in order to assess CAR T cell anti-tumor efficacy. Functional evolution of CAR T cells, in terms of exhaustion/memory phenotypes, during tumor challenge will also be assessed in the peripheral blood by multiparametric flow cytometry and RNA-sequencing. This combinatorial approach will illuminate on mechanisms underlying dual CAR-T cells efficacy or, alternatively, driving B-NHL or MM resistance to the newly generated CAR-T cell product.

Specific aim 3

PROOFING THE MANUFACTURING SCALING PROCESS OF NOVEL CAR T CELLS IN A CERTIFIED CELL FACTORY

University Hospitals in Italy are lagging behind other countries because of current limited experience in performing cutting-edge basic/preclinical research in the CAR-T cell therapy field. Moreover, they are often unable to cover financial and human resources required for academic clinical trials and face highly demanding regulatory constraints of European and national drug agencies. Thus, networking and cooperation between national academic centers and hospitals could be an opportunity to overcome these challenges.

In Aim 3, data from preclinical CAR-T cell small scale generation and validation will be transferred to proof the manufacturing scaling process in a qualified Cell Factory. T cell separation and expansion procedure will be performed using a fully automated closed device (CliniMacs Prodigy). T cells will be harvested from healthy donors by a leukapheresis procedure. An aliquot of 100x10⁶ cells will be used for subsequent expansion as already published by us in a different T cell setting (Ulbar et al., BBMT 2020). When we will use healthy donor T cells, we expect a number of T cells at the end of each expansion cycle between 700x10⁶ and 900x10⁶ cells. The large-scale expansion procedure will be then tested by using T cells from relapsed or refractory lymphoma and myeloma patients. After the scale development phase, the procedure will be ready for: 1) Preparation of the flow-chart for the production and expansion of CAR-T cells on the Prodigy system; 2) Process risk analysis; 3) Installation, Qualification and Operational Qualification of the Prodigy system; 4) Validation of the production process; 5) Definition of specifications and certification of materials; 6) Identification and validation of control tests; 7) Preparation of the Standard Operating Procedures (SOP) for production; 8) Preparation of the Batch Record (document that contains all the specifications that must be followed during production); 9) Implementation of 3 production runs.

At the end of Aim 3, the manufacturing achievements could bring a step forward toward a harmonized production protocol for CAR T cell therapies in Italy. Preclinical data and manufacturing documentation could be used either for vending to a commercial company or for performing a phase-1 clinical trial with the novel CAR T cells, supported and/or promoted by



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-POC-2022-12375810 | Call section: Proof of concept |
| Applicant Institution: Umbria | Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO |

pharmaceutical and biotechnology companies or by public national or international agencies.

Experimental design aim 1

CAR T CELLS GENERATION FROM PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS (PBMC)

DAY 0. PBMC from healthy donors buffy coats are used to purify CD4+ T cells and CD8+ T cells with a mixture of CD4 and CD8 microbeads (Miltenyi), followed by flow cytometry for CD3, CD4, and CD8 for purity assessment (with BD antibodies). CD4+ and CD8+ T cells are then cultured in TexMACS medium with human IL7 and IL-15 and activated with T Cell TransAct₂ (all from Miltenyi).

DAY 1. Spin infection is carried out in retronectin-coated well at a suitable multiplicity-of-infection (MOI), followed by culture for 3 days.

DAY 4. Transduction efficiency is evaluated by flow cytometry for the GFP reporter at day 4 and every 2 days thereafter, with FACS sorting at day 6 if needed to reach >95% purity, and culture until day 10 for cell expansion, followed by flow cytometry for CD3, CD4, CD8, the memory markers CD62L and CD45RA, and the exhaustion markers PD1, LAG3 and TIM3 (with Miltenyi or BD antibodies).

IN VITRO EXPERIMENTS

The B-NHL cell line SUDHL16 and the myeloma cell line RPMI8226, both expressing surface CD79b and PDL1 in >95% of cells, have been engineered to stably express luciferase for testing the efficacy of co-cultured CAR T cells by a luciferase-based cytotoxicity assay (Pierce) performed in triplicate at different effector-to-target (E:T) ratios (5:1; 1:1; 0.25:1) and time points (6, 24 and 48 hours), leveraging the decrease of luminescence signal of target cells as they are killed by CAR T cells. CAR T cells alone and tumor cells alone will serve as negative luminescence controls; luciferase-engineered tumor cell lines CD79b+/PDL1- or CD79b-/PDL1+ will serve as additional specificity controls.

Primary tumor cells from patients with B-NHL or myeloma involving bone marrow or blood will be also assessed for cytotoxicity after 4 hours of co-culture with CAR-T cells at E:T 5:1, followed by apoptosis detection by flow cytometry for annexin V.

Cytokine secretion by CAR T cells will be evaluated using the MACSPlex Cytokine 12 Kit (Miltenyi) after co-culture of target cell lines or patients tumor cells at 1:3 E:T for 24 hours.

CAR-T cell proliferation will be evaluated after 72h of culture with or without irradiated target cell lines at 1:1 E:T by the Click-iT EdU Flow Cytometry Cell Proliferation Assay (ThermoFisher), which detects newly synthesized DNA as EdU-positive events within the CD3+ gate.

T cells transfected with empty vector will serve as negative control in all assays.

IN VIVO EXPERIMENTS

While in vitro assays are best suited to identify the optimal extracellular CAR configuration, in vivo assays are crucial to then assess which intracellular costimulatory domain (41BB or CD28) provides the greatest in vivo persistence and proliferation for both CD79b and PD-L1 CAR T cells, which will be intravenously injected (in parallel with the empty-vector control) in NSG mice intravenously engrafted with the two B-NHL and myeloma cell lines, followed by monitoring of tumor burden by subcutaneous injection of luciferin and luminescence detection through the IVIS Imaging System. Mice will be also sacrificed at variable time points to investigate CAR T cell infiltration and persistence in tissues (e.g., blood, bone marrow and spleen).

Experimental design aim 2

After in vitro and in vivo tests for identification of the best single CAR-T construct, we will proceed towards the generation of a bicistronic dual targeting transgene in a lentiviral vector with the best previously tested intra- extra-cellular domains for



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

both CD79b and PD-L1. Differing from previously transfected single CAR-T cells, dual CARs will not harbour anymore GFP reporter genes for CAR expression detection; we plan to identify CAR expression on T cells by flow cytometry performing a double staining with a first histidine-tagged CD79B or PD-L1 peptide followed by a secondary anti-his fluorophore-conjugated antibody. If necessary, sorting of the double-positive population will be performed. Anti-tumor activity of dual targeting CAR-T cells will be initially evaluated in vitro as previously described with killing, cytokines production, and proliferation assays to determine if dual CAR/CCR confers advantages in terms of efficacy as compared to the corresponding single-targeting CARs.

Since immunosuppressive and pro-tumor macrophages M2 type can be part of the tumor microenvironment (TME), we will next evaluate the effect on CAR-T persistence, expansion, and exhaustion in long-term co-cultures under immune-suppressive stimuli. Human macrophages (M0) will be differentiated from positively selected CD14+ donor monocytes (Human CD14 MicroBeads, Miltenyi Biotec) for 7 days in a complete medium (10% Fetal Bovine Serum, 1% glutamine, 1x penicillin/streptomycin and 10 μ g/mL recombinant human GM-CSF). Macrophages will be then polarized into M2 by adding 20 μ g/mL human IL-4 to the differentiation media for 24 hours and assessed for PD-L1 expression. Single and dual CAR-T cells will be then co-cultured with CD79b+/PD-L1+ cell lines (SU-DHL-16 or RPMI8226) +/- immune-suppressive and pro-tumor macrophages M2-like, for 7 days at E:T ratio 1:1 in a 96-well plate in triplicate for each condition. After 7 days, dual vs single CAR-T cell efficiency will be evaluated by monitoring exhaustion markers and proliferative capacity as previously described.

Finally, the activity of dual CAR-T cells will be compared in vivo to single CD79b and PD-L1 CAR T cells as previously described. CAR-T cells exhaustion/memory phenotypes will be evaluated by flow cytometry and RNA sequencing to elucidate mechanisms of dual CAR efficacy or potential tumor cell resistance.

Experimental design aim 3

Proof-of-concept CAR-T cell manufacturing validation will start by obtaining PBMC from leukapheresis donors at apheresis section of the Hospital of Pescara, under the supervision of one clinical hematologist of our team. GMP manufacturing within the CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec) device (Prodigy) will begin 24 hours after product collection, using the TCT software program and TS520 tubing set. The single-use only TS520 set includes filters and columns for cell separation, an integrated centrifugation and culture chamber (CentriCult Chamber) for cell washing and culture, and a disposable heat exchange cartridge. During GMP cell culture the temperature and atmosphere will be monitored to be maintained at 37°C with 5% CO₂. A sterile connecting device will be used to make all connections to the tubing and a heat sealer.

GMP grade lentiviral vectors for CAR-T cell transduction will be purchased from a commercial provider. We will firstly use our previously generated preclinical information as a starting point to calculate the MOI to be used for all experiments, followed by optimization as needed. Clinical-grade reagents will be again obtained from Miltenyi Biotec as previously done for preclinical evaluation, but shifting from research-use only (RUO) to GMP-grade TexMACS Medium, MACS GMP TransAct CD3/CD28 kit, CliniMACS CD4 Reagent, CliniMACS CD8 Reagent and CliniMACS phosphate-buffered saline/ethylenediaminetetraacetic acid buffer. TexMACS medium will be supplemented with GMP grade IL-7 and IL-15 at preclinically optimized concentrations. The CliniMACS phosphate-buffered saline/ethylenediaminetetraacetic acid buffer will be supplemented with 25% human serum albumin.

The final CAR-T-cell product will be quality tested for: i) transduction efficiency by a 2-step staining (as described above for preclinical optimization), followed if needed by sorting of the double-positive population (using the MACSQuant Tyto GMP-grade sorter) and by cell expansion within the Prodigy; ii) cell phenotype using panels of monoclonal antibodies to detect CD3+, CD4+, CD8+ cells, naïve cells (CD45RA+ , CD62L ζ), effector memory cells (CD45RA ζ , CD62L ζ), and central memory T cells (CD45RA ζ , CD62L+); and iii) CAR T cell effector based on production of interferon (IFN)-gamma after co-culture with target cells (E:T 5:1) using either flow-based intracellular cytokine production (BD Fastimmune System, BD BioSciences) or ELISPOT (Multiple E:T) assays.

Large-scale production will be tested first using T cells harvested from healthy donors. The large-scale expansion procedure will be then tested by using leukapheresed T cells from relapsed or refractory lymphoma and myeloma patients selected by clinical hematologists of our team. When we will use healthy donor T cells, we expect a number of T cells at the



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

end of each expansion cycle between 700x106 and 900x106 cells. The expansion protocol on T cells derived from patients will then be established and optimized as needed.

Picture to support preliminary data

Picture to support preliminary data.pdf

Hypothesis and significance

we propose a novel approach to proof the preclinical and clinical feasibility of a dual targeting strategy by anti-CD79b CAR-T cells co-transduced with an anti-PDL1 CCR, to enhance the antitumor response in B-NHL and MM. The anti-CD79b CAR would preserve the MHC-independent tumor cytotoxicity while the anti-PDL1 CCR could avoid exhaustion signals, competing with the endogenous PD1 receptor for PDL1 engagement on tumor and/or immunosuppressive cells, mimicking an anti-PD1 immune checkpoint inhibitor effect.

We expect to: 1) investigate an alternative B-cell target for CAR-T cell therapy in r/r B-NHL and MM; 2) overcome a major barrier of CAR-T cells approaches in oncology through a self-replicating and constitutive biological treatment that continuously target the PD1/PDL1 immunosuppressive pathway; 3) proof the feasibility to produce in a public cell factory an innovative cell product developed in an academic center, to be further used for clinical application or commercial development.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

A good experimental design is required for strong data reliability and pilot studies will be performed to better set up experimental conditions and protocol standardization with a high-quality assurance of data collection.

For the pre-clinical in vitro analyses, experiments and data collection will be carried out contemporarily by at least two researchers to ensure homogenous methodologies and procedures throughout the project duration. Luminescence analysis for cell killing assays will be measured using TECAN SPARK instrument, elaborated on Microsoft Excel worksheets, and graphed through GraphPad Prism (Version 6.0). GFP+ CAR expressing cells, cytokines production and proliferation assays will be evaluated by flow cytometry using a BD FACSCanto II Flow Cytometer. FCS files from flow cytometry acquisitions will be then analyzed using FlowJo (Version 10.0) to extrapolate Excel Worksheets and graphs within the GraphPad Prism software.

For the in vivo experiments in mice, data on weight loss and signs of suffering will be collected manually. Luminescence of engrafted luciferase-expressing tumor cells will be measured by IVIS Lumina III In Vivo Imaging System, and data will be collected as means of total flux (Photons/seconds) in Excel sheets, and graphed through GraphPad Prism. Tumor and infused T cells will be quantified by Flow Cytometry from processed ex vivo tissues (peripheral blood, spleen and bone marrow) and analyzed in Excel.

For clinical proof-of-concept manufacturing of CAR T cells, the T cell separation and expansion procedure will be performed using the T Cell Transduction Process in the automated closed device CliniMacs Prodigy (Miltenyi). The double positive CAR cells, their phenotype and cytokines production will be monitored through flow cytometry. FCS files from flow cytometry assays will be then analyzed using FlowJo (Version 10.0) in order to obtain Excel Worksheets and to graph data with the GraphPad Prism software (Version 6.0). Cytokine production will be also measured by ELIspot in an automated spot reader. The data obtained will be elaborated on Microsoft Excel worksheets, and graphed with GraphPad Prism. If sorting is necessary, the purity of dual CAR-T cells sorted with MACSQuant Tyto GMP sorter, will be assessed by flow cytometry. All graphed data will be then summarized in PowerPoint slides.

Statistic plan

For the pre-clinical work (Aims 1 and 2), each and every pre-clinical experiment will be performed at least three times to ensure consistency. The number of mice that will be employed to obtain statistical relevance for the in vivo experiments is calculated using G*Power software (Version 3.1). In particular, considering all experimental conditions and variables that



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

we plan to test, 780 mice are needed to obtain an intermediate effect size setting $\alpha=0.05$ and $\beta=0.2$. Statistical analysis and data collection will be performed using dedicated software such as SPSS, GraphPad Prism, and Microsoft Excel.

For clinical proof-of-concept manufacturing of CAR T cells (Aim 3), statistical analysis and data collection of the final cellular product will be carried out using dedicated software such as GraphPad Prism, and Microsoft Excel. Data will be presented as $\text{mean} \pm \text{standard deviation}$ and the statistical significance will be set at <0.05 .

Statistical analysis

Our approach for data analysis is to first assess population distribution by applying the Shapiro-Wilk test. Based on the normality test results, we will proceed to apply the two-way ANOVA test and Tukey's correction on a normally distributed population of data; conversely, we will apply the Kruskal-Wallis test with the Dunn Test for multiple comparison correction on a non-normal distributed population of data.

Timing of analysis data

Considering the period of virus production, CAR T cells generation, and downstream cellular assays, in vitro data will be obtained within 3 weeks from the start of each experiment; we hypothesize performing experiments every week. In vivo experiment duration will be about 50-80 days depending on tumor cell engraftment efficiency, and data on luminescence and ex vivo tissue analyses will be analysed in the following two weeks. For Aim 3, the large scale manufacturing of CAR T cells from leukapheresis products using the Prodigy platform takes usually 12-14 days and data will be analyzed over the following week.

5.6 Expected outcomes

About 60% of r/r DLBCL patients fail to respond or relapse after CD19-directed CAR-T cells mainly because of low T cell fitness or CD19 antigen loss. Similarly in MM, reduction of BCMA expression or complete antigen loss have been reported under BCMA-directed CAR T-cell therapy, as a mechanism of resistance. Moreover, PDL1 expression by tumor and/or microenvironmental cells have shown to inhibit CAR-T cell function. Thus, there is an urgent need for novel CAR targeting strategies in r/r DLBCL and MM.

With this project, we expect to overcome the above limitations by pre-clinically developing innovative CD79b-directed CAR-T cells coexpressing an anti-PDL1 CCR and by proofing the manufacture of such a novel dual targeting cell product. The latter is expected to have, based on the pre-clinical data generated within this project, a strong clinical potential for improving CAR-mediated antitumor response in r/r DLBCL and MM by: i) targeting a different antigen (CD79b instead of CD19 or BCMA); ii) reducing CAR-T cell exhaustion through blockade of the PDL1/PD1 axis between PDL1+ tumor and/or microenvironmental cells and PD1+ CAR-T cells; and iii) increasing CAR-T cells proliferation and persistence towards stimulation through the anti-PDL1 costimulatory receptor.

A key expected outcome of the current project is to finally proof the translability of our preclinically generated CAR T cells to a simulated clinical setting, thereby building a solid basis for a subsequent phase-I clinical trial conducted in patients with r/r CD79+ B-NHL and MM with autologous T cells, engineered to co-express the anti-CD79 CAR and the anti-PDL1 CCR to improve clinical efficacy with a single administration of the cellular drug product.



In summary, the proof-of-concept output of this project has a high potential to attract the interest of a variety of partners (academic, pharma or biotech) for the further clinical and commercial development of these novel CAR T cell products.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

All key protocols for both the preclinical aims and the manufacturing process are already available and consolidated in the participating units. Potential pitfalls and mitigation actions are listed below separately for each project aim.

AIM 1

Potential problem: Low CAR-T cell expansion from primary T cells

| | |
|--|--|
|  <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-POC-2022-12375810</p> | <p>Call section: Proof of concept</p> |
| <p>Applicant Institution: Umbria</p> | <p>Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO</p> |

Mitigation plan: Test other pro-survival cytokines such as IL-12 or IL-17 to optimize culture conditions and enhance survival

AIM2

Potential problem: Unequal stoichiometric ratio between CD79B CAR and PD-L1 CCR within the P2A bicistronic vector

Mitigation plan: Test different cleavage peptides such as T2A or modified P2A

Potential problem: No differences emerging between single-targeting CD79b CAR and dual CD79b/PDL1 CAR T cells

Mitigation plan: Consider, for subsequent GMP manufacturing, to use the single targeting CD79B CAR, as it could still be highly valuable in addressing the unmet need of relapse post-CD19 or post-BCMA CAR T cells.

AIM3

Potential problem: Low transduction efficiency in the final GMP product

Mitigation plan: Test higher MOI from GMP-grade lentiviral vector or GMP-grade sorting

5.8 Significance and Innovation

This project aims at improving the therapeutic potential of an innovative CAR T cell-based immunotherapy for r/r B-NHL and MM, where current salvage options are limited. The results are however also of major interest beyond a biomedical perspective. First, they will provide new insights in CAR design, especially in trans-signaling mechanisms, paving the way to develop more effective CAR-based therapies. Second, the results will provide new insights into the mechanisms of CAR T cell suppression by cancer cells by a self-replicating and constitutive cell-based biological treatment that continuously targets the PD1/PDL1 immunosuppressive pathway. This could have an impact in improving the therapeutic index of CAR T cell therapy also in other contexts, such as solid tumors, where PDL1 may contribute to a highly immunosuppressive tumor microenvironment.

5.9 Bibliography

- Brudno JN et al. T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma_JCO 2018;36:2267
- Byrne M et al. Understanding and Managing Large B Cell Lymphoma Relapses after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy_Biol Blood Marrow Trans 2019;25:e344
- Chen BJ et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies_Clin Can Res 2013;19:3462
- Ding S. Targeting CD79b for Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy of B-Cell Lymphomas Target Oncol 2020;15:365
- Gill S et al. CAR T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies: Clinical Role, Toxicity, and Unanswered Questions_ASCO Edu Book 2021;41:1
- Lee BH et al. PD-L1 expression in bone marrow plasma cells as a biomarker to predict multiple myeloma prognosis: developing a nomogram-based prognostic model_Sci Rep 2020; 10:12641
- Ormhøj M et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells Targeting CD79b Show Efficacy in Lymphoma with or without Cotargeting CD19_Clin Can Res 2019;25:7046
- Ostrand-Rosenberg S et al. The Programmed Death-1 Immune-Suppressive Pathway: Barrier to Antitumor Immunity_J Immunol 2014;193:3835
- Plaks V et al. CD19 target evasion as a mechanism of relapse in large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucec_Blood 2021;138:1081
- Rodriguez-Garcia A et al. CAR-T cell-mediated depletion of immunosuppressive tumor-associated macrophages promotes endogenous antitumor immunity and augments adoptive immunotherapy_Nat Com 2021;12:877
- Teoh PJ et al. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement_Blood Cancer J 2021;11:84
- Ulbar F et al. Clinical-Grade Expanded Regulatory T Cells Are Enriched with Highly Suppressive Cells Producing IL-10,



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Granzyme B, and IL-35_Biol Blood Marrow Trans 2020;26:2204

Wang H et al. Immune checkpoint blockade and CAR-T cell therapy in hematologic malignancies_J Hematol Oncol 2019;12:59

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

The project timeline and related deliverable milestones is summarized in the Gantt chart attached.

Milestones 12 month

Identification of the most effective single-targeting CD79b and PDL1 CAR-T cells, based on pre-clinical in vitro and in vivo activity (months 1-12).

Milestones 24 month

Development of the dual targeting CAR-T cells and their comparison with the best single targeting CD79b CAR in vitro and in vivo to assess if the PD-L1 CCR could contribute a enhanced activity to dual CAR T cells (months 7-16).

Manufacturing scaling process in a qualified Cell Factory of the pre-clinically tested and validated cellular product (months 17-24).

Gantt chart

Gantt.JPG

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

The pre-clinical research activities described in the present proposal (Aim 1 and Aim 2) will be conducted in the new excellence center for onco-hematological research named CREO (Centro Ricerche Emato-Oncologiche) in the Hospital and University of Perugia. In particular, CREO includes several highly sophisticated facilities for up-to-date basic and clinical research in cellular and molecular biology as well as genomics, including a hematopathology section, several cell-biology and molecular biology labs, next-generation sequencing facilities and office spaces. Equipment specifically relevant to the work planned in this project includes: laminar flow hoods, cell incubators, liquid nitrogen storage tanks, centrifuges, ultracentrifuges, freezers (-20°C, -80°C), thermocyclers, IIB-Nucleofector, flow cytometry (FACSCanto II and LSRFortessa X-20), Luminex, qPCR machines and imaging studies (two confocal microscopes, Zeiss LSM 510 and Bio-Rad MRC-1024). Regarding Aim 3 of the project, the implementation of the preclinical studies involves the proof-of-concept manufacturing of CAR-T cells that will be performed in a negative-pressure laboratory equipped with CliniMacs Prodigy, MACSQuant Tyto GMP sorter, flow cytometry, laminar flow hoods, cell incubator, liquid nitrogen storage tanks, and centrifuges.

Subcontract

No subcontracts foreseen

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

Generation and validation of anti-CD79 CAR T cells with or without anti-PDL1 CCR, starting from proprietary scFv of newly mAbs, will be technically performed by secondary collaborator researchers from the University of Perugia. In particular, 1 post-doctoral fellow and 1 PhD student will be responsible for molecular biology aspects such as CAR-design construction and in vitro validation of single and dual CAR-T cells differing for spacer length. 1 post-doctoral fellow and 1 PhD student will set-up and perform biological assays to test in vivo previously developed CAR-T cells to prove if the coexpression of an anti-PDL1 CCR could contributes to avoid T cell exhaustion signals coming from PDL1+ cells.

Production of CD79b/PDL1 CAR-T cells will be carried out by the following secondary collaborator figures of Pescara, s



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Cell Factory:

- Director, performing the functions of "qualified person" in pharmaceutical medicines for advanced therapies with experience in National and European legislation for minimally manipulated products and for the production of advanced therapy medicinal products (ATMP), Site Master File and Investigational Medicinal Product Dossier.
- Biologist manager, responsible for the production of ATMPs and expert in production processes, risks analysis and preparation of Batch Record of production and packaging.
- Biologist manager, responsible of Cell Factory quality controls and expert in management of the specifications of materials and release quality controls and in-process controls.
- Two Biomedical Laboratory Health Technicians for production and quality control operators, Batch records production and packaging.
- Biotechnologist, expert in technical requirements of the environments monitoring and qualifications.
- Pharmacist Data Manager, responsible for regulatory affairs of the cell factory and expert in European and national regulatory legislation on drugs, in particular ATMPs and gene therapies, including CAR-Ts.
- Medical Haematologist, expert in clinical trials and immunotherapy.
- Technical administrative collaborator, responsible for information flows and management of documents of external origin, as well as logistics and privacy.

Due to the complementary expertises of the two research units, the project relies on a tight and continuous interplay between the participants. To achieve this aim the two units, with all team members, will discuss the progress of the project. In particular, reagents and constructs will be arranged together in order to allow a feasible and fast clinical translation and eventually exchanged for immediate testing. Additionally, preclinical CAR T cell development will be carried out four-handed by secondary members of the two units through short research visits, considering the short distance between the host institutions.

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

What is already know about this topic?

CAR-T cell therapy have revolutionized the treatment of r/r B-acute lymphoblastic leukemia in the past decade, but the results in B-NHL and MM are likely to be challenging. Relapsed/refractory B-NHL and MM disease needs the identification of alternative targets other than CD19 and BCMA and a strategy to boost T cell activation and cytotoxicity due to the immunosuppressive microenvironment. Various immune cells in bone marrow microenvironment can inhibit T cell functions (e.g. an increase of M2-like immunosuppressive macrophages and myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood and bone marrow of MM patients induce CAR-T cells anergy and suppress their activity against MM cells). This project has the direct potential to lead to the development of an innovative CAR T cell-based immunotherapy for r/r B-NHL and MM, where current salvage therapeutic options are suboptimal.

Details on what is already know about this topic

As per call guidelines, we here provide the references on what is known about this topic.

- Byrne M, Oluwole OO, Savani B, Majhail NS, Hill BT, Locke FL. Understanding and Managing Large B Cell Lymphoma Relapses after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(11):e344-e351. doi:10.1016/j.bbmt.2019.06.036
- Plaks V, Rossi JM, Chou J, Wang L, Poddar S, Han G et al. CD19 target evasion as a mechanism of relapse in large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel. *Blood* 2021; 138: 1081-1085.
- Jasinski M, Basak GW, Jedrzejczak WW. Perspectives for the Use of CAR-T Cells for the Treatment of Multiple Myeloma.



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Front Immunol 2021; 12: 632937.

- Görgün GT, Whitehill G, Anderson JL, Hideshima T, Maguire C, Laubach J et al. Tumor-promoting immune-suppressive myeloid-derived suppressor cells in the multiple myeloma microenvironment in humans. *Blood* 2013; 121: 2975-2987.

What this research adds?

This research is expected to have great impact both in terms of innovation and health since it will bring innovative ideas to the field of CAR-T cell therapy in malignant hematology, unveiling new horizons in science, technology and scholarship for Italian Community. Genetically modified effector T cells and PD1/PDL1 checkpoint blockade within a single biological treatment that continuously target the PD1/PDL1 immunosuppressive pathway could be a new strategy to overcome a major barrier of CAR T cell-based approaches. This could have an impact in improving the therapeutic index of CAR T cell therapy carrying out cutting-edge preclinical research with innovative genetically modified CAR-effector cells, expanding the therapeutic landscape of unmet clinical needs in malignant hematological malignancies. Moreover, it could be exploited also in other context, such as solid tumors, where PDL1 is known to concur for a highly immunosuppressive tumor microenvironment.

Details on what this research adds

As per call guidelines, we here provide the related references.

- Chong EA, Melenhorst JJ, Lacey SF, Ambrose DE, Gonzalez V, Levine BL et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR. *Blood* 2017; 129: 1039-1041.

- Görgün GT, Whitehill G, Anderson JL, Hideshima T, Maguire C, Laubach J et al. Tumor-promoting immune-suppressive myeloid-derived suppressor cells in the multiple myeloma microenvironment in humans. *Blood* 2013; 121: 2975-2987.

- Akinleye, A., Rasool, Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* 12, 92 (2019).

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

Beside biological obstacles limiting the therapeutic success of CAR-T cells in this setting, healthcare system strain to sustain the high costs of commercial CAR-T cells is limiting patient access to this therapy. The proposal has not only a scientific interest, but has also many implications for public health, clinical practice and patient care. In particular, if the manufacturing process will be successful, the preclinical approach could be rapidly transferred to a clinical setting in order to increase the quality and number of clinical studies using off-shore CAR cells production in public national cell factories with the final goal to improve CAR-based therapies accessibility and quality of life for patients in Italy. In addition, it will allow cost saving for Italian healthcare system while improving accessibility and quality of life of blood cancer patients.

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

As per call guidelines, we here provide the related references.

- Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, Kersten MJ, Einsele H, Jaeger U et al. Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. *HemaSphere* 2021; 5: e524.

- Vucinic V, Quaiser A, Lückemeier P, Fricke S, Platzbecker U, Koehl U. Production and Application of CAR T Cells: Current and Future Role of Europe. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:713401. Published 2021 Aug 16. doi:10.3389/fmed.2021.713401

- Itzhaki O, Jacoby E, Nissani A, Levi M, Nagler A, Kubi A et al. Head-to-head comparison of in-house produced CD19 CAR-T cell in ALL and NHL patients. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000148.



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

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 | 450.000,00 | 450.000,00 | not permitted | 0,00 |
| 2 Researchers' Contracts | 340.000,00 | 0,00 | 340.000,00 | 34,00 |
| 3a.1 Equipment (Leasing - | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3a.2 Equipment (buying) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3b Supplies | 579.000,00 | 0,00 | 579.000,00 | 57,90 |
| 3c Model Costs | 10.000,00 | 0,00 | 10.000,00 | 1,00 |
| 4 Subcontracts * | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 Patient Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 IT Services and Data Bases | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 Travels | 13.500,00 | 0,00 | 13.500,00 | 1,35 |
| 8 Publication Costs | 8.000,00 | 0,00 | 8.000,00 | 0,80 |
| 9 Dissemination | 8.500,00 | 0,00 | 8.500,00 | 0,85 |
| 10 Overheads * | 36.000,00 | 0,00 | 36.000,00 | 3,60 |
| 11 Coordination Costs | 5.000,00 | 0,00 | 5.000,00 | 0,50 |
| Total | 1.450.000,00 | 450.000,00 | 1.000.000,00 | 100,00 |

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

Report the Co-Funding Contributor:

The Co-Funding contributors are represented by Regione Umbria and Regione Abruzzo, in the form of salary paid to the project staff employed by Azienda Ospedaliera di Perugia and Azienda Ospedaliera di Pescara, respectively.

| Budget Justification | |
|---------------------------------|---|
| 1 Staff Salary | Salaries paid to the permanent staff working at this research proposal |
| 2 Researchers' Contracts | Salaries to be paid for two years for 4 cellular biologists and for one year for 1 hematologist |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | Not requested |
| 3a.2 Equipment (buying) | Not requested |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

| | |
|------------------------------|---|
| 3b Supplies | Reagents and kits for gene synthesis, standard molecular biology, cell culture, cytokines, cell separation, flow cytometry, cell proliferation, GMP-grade lentiviral vectors and all other GMP consumables for CAR-T manufacturing scaling process. |
| 3c Model Costs | Purchase and maintenace of NSG mice |
| 4 Subcontracts | Not requested |
| 5 Patient Costs | Not requested |
| 6 IT Services and Data Bases | Not requested |
| 7 Travels | Travel and lodging expenses for meetings, training and dissemination activities |
| 8 Publication Costs | Expenses for the publication of project results in scientific journals |
| 9 Dissemination | Expenses related to the organization or participation in conferences (dissemination) - including the registration fee |
| 10 Overheads | General costs incurred for the research |
| 11 Coordination Costs | Costs for coordinating the activities between the two units of this 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Proposed total budget UO1 Institution: Regione Umbria - Azienda Ospedaliera 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 | 250.000,00 | 250.000,00 | not permitted | 0,00 |
| 2 Researchers' Contracts | 180.000,00 | 0,00 | 180.000,00 | 30,00 |
| 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 | 377.000,00 | 0,00 | 377.000,00 | 62,83 |
| 3c Model Costs | 10.000,00 | 0,00 | 10.000,00 | 1,67 |
| 4 Subcontracts | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 Patient Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 IT Services and Data Bases | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 Travels | 10.000,00 | 0,00 | 10.000,00 | 1,67 |
| 8 Publication Costs | 5.000,00 | 0,00 | 5.000,00 | 0,83 |
| 9 Dissemination | 5.000,00 | 0,00 | 5.000,00 | 0,83 |
| 10 Overheads | 8.000,00 | 0,00 | 8.000,00 | 1,33 |
| 11 Coordination Costs | 5.000,00 | 0,00 | 5.000,00 | 0,83 |
| Total | 850.000,00 | 250.000,00 | 600.000,00 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Budget Justification

| | |
|---------------------------------|--|
| 1 Staff Salary | Salaries paid to the permanent staff working at this research proposal |
| 2 Researchers' Contracts | Salaries to be paid for two years for 2 cellular biologists and for one year for 1 hematologist |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | Not requested |
| 3a.2 Equipment (buying) | Not requested |
| 3b Supplies | Reagents and kits for gene synthesis and standard molecular biology, cell culture supplies and cytokines, cell separation kits and columns, reagents and antibodies for cytofluorimetry and sorting, cell proliferation and cytokines detection kits |
| 3c Model Costs | Purchase and maintenace of NSG mice |
| 4 Subcontracts | Not requested |
| 5 Patient Costs | Not requested |
| 6 IT Services and Data Bases | Not requested |
| 7 Travels | Travel and lodging expenses for meetings, training and dissemination activities |
| 8 Publication Costs | Expenses for the publication of project results in scientific journals |
| 9 Dissemination | Expenses related to the organization or participation in conferences (dissemination) - including the registration fee |
| 10 Overheads | General costs incurred for the research |
| 11 Coordination Costs | Costs for coordinating the activities between the two units of this 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Proposed total budget UO2 Institution: Abruzzo (Euro)

| Costs | TOTAL BUDGET | Co-Funding | List of costs proposed for funding to the MOH | Percentage of total proposed to the MOH |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|---|---|
| 1 Staff Salary | 200.000,00 | 200.000,00 | not permitted | 0,00 |
| 2 Researchers' Contracts | 160.000,00 | 0,00 | 160.000,00 | 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 | 202.000,00 | 0,00 | 202.000,00 | 50,50 |
| 3c Model Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 Subcontracts | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 Patient Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 IT Services and Data Bases | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 Travels | 3.500,00 | 0,00 | 3.500,00 | 0,88 |
| 8 Publication Costs | 3.000,00 | 0,00 | 3.000,00 | 0,75 |
| 9 Dissemination | 3.500,00 | 0,00 | 3.500,00 | 0,88 |
| 10 Overheads | 28.000,00 | 0,00 | 28.000,00 | 7,00 |
| 11 Coordination Costs | not permitted | not permitted | not permitted | 0,00 |
| Total | 600.000,00 | 200.000,00 | 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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Budget Justification

| | |
|---------------------------------|---|
| 1 Staff Salary | Salaries paid to the permanent staff working at this research proposal |
| 2 Researchers' Contracts | Salaries to be paid for two years for 2 cellular biologists |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | Not requested |
| 3a.2 Equipment (buying) | Not requested |
| 3b Supplies | GMP grade lentiviral vectors and all other GMP consumables required for the CAR-T manufacturing scaling process, and other consumables including antibodies for FACS analysis and cell sorting, cytokine detection kit. |
| 3c Model Costs | Not requested |
| 4 Subcontracts | Not requested |
| 5 Patient Costs | Not requested |
| 6 IT Services and Data Bases | Not requested |
| 7 Travels | Travel and lodging expenses for congresses and training activities. Presentation of project results. |
| 8 Publication Costs | Expenses for the publication of project results in scientific journals |
| 9 Dissemination | Expenses related to the organization or participation in conferences (dissemination) - including the registration fee. Presentation of project results. |
| 10 Overheads | General costs incurred for the research |
| 11 Coordination Costs | Not permitted |



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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Principal Investigator Data

Cognome: TIACCI

Nome: ENRICO

Cognome di nascita: Tiacci

Genere: M

Codice fiscale:

Documento:

Data di nascita:

Luogo di nascita:

Provincia di nascita:

Indirizzo lavorativo: Piazzale Menghini 8

Città: Perugia

CAP: 06132

Provincia: PG

Email:

Altra email:

Telefono:

Qualifica: Professore Associato Universitario in convenzione con Azienda Ospedaliera di Perugia

Struttura: Struttura Complessa di Ematologia

Istituzione: Azienda Ospedaliera di Perugia

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No

Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università degli Studi di Perugia

Nome istituzione SSN: Azienda Ospedaliera di Perugia

Tipo contratto: Professore Associato convenzionato SSN con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore

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-POC-2022-12375810

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: TIACCI ENRICO

Project validation result

| Aims | Months | | | | | |
|--|--------|-----|------|-------|-------|-------|
| | 1-4 | 5-8 | 9-12 | 13-16 | 17-20 | 21-24 |
| AIM 1. PRECLINICAL IN VITRO AND IN VIVO VALIDATION OF SINGLE AND DUAL TARGETING ANTI-CD79B, ANTI-PDL1 AND ANTI-CD79B/ANTI-PDL1 CAR-T CELLS | | | | | | |
| AIM 2. PRECLINICAL IN VITRO AND IN VIVO COMPARISON BETWEEN DUAL TARGETING CD79B/PDL1 CAR-T CELLS AND SINGLE TARGETING CD79B CAR-T CELLS | | | | | | |
| AIM 3. PROOFING THE MANUFACTURING SCALING PROCESS OF NOVEL CAR T CELLS | | | | | | |

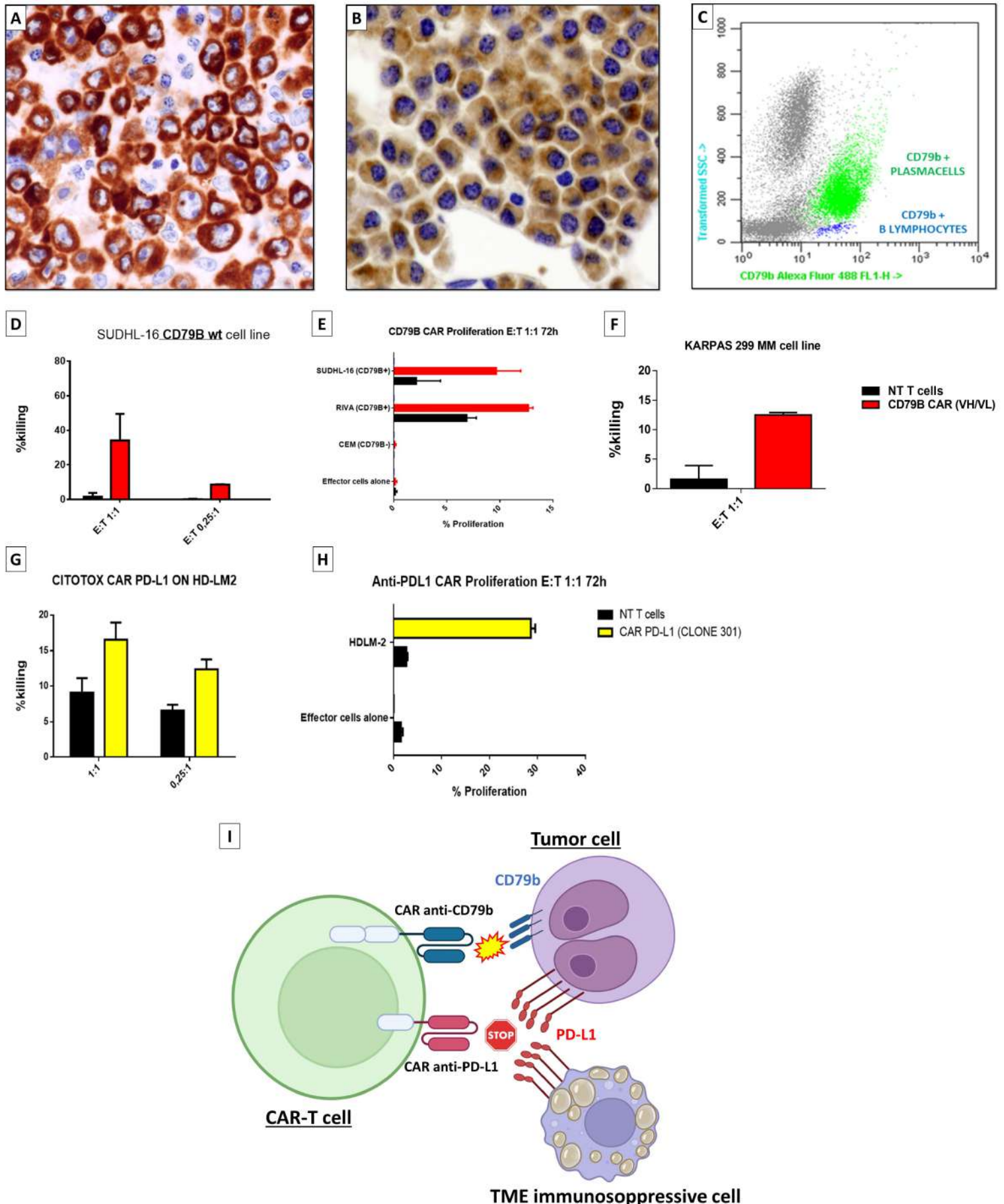


Figure 1. Picture to support preliminary data. **A)** Patented anti-CD79b mAb from University of Perugia strongly stains neoplastic cells of high-grade B-NHL paraffin-embedded samples. **B)** Patented anti-CD79b mAb from University of Perugia specifically staining MM tumor cells in paraffin-embedded samples. **C)** Patented anti-CD79b mAb from University of Perugia staining MM tumor cells in flow cytometry as well as normal B lymphocytes. **D-E)** Anti-CD79b CAR-T cells, generated from our CD79b mAb, exert in vitro activity in cytotoxicity and proliferation assays against B-NHL cell lines showing significantly enhanced efficacy as compared to non-transduced (NT) T cells. **F)** Anti-CD79b CAR-T cells activity against a MM cell line. **G-H)** Anti-PDL1 CAR-T cells, generated from our PDL1 mAb, exert in vitro activity in cytotoxicity and proliferation assays against a PDL1+ Hodgkin lymphoma cell line showing significantly enhanced efficacy as compared to non-transduced (NT) T cells. **I)** Anti-CD79b/PD-L1 dual strategy. Anti-CD79b CAR-T cells would retain MHC-independent cytotoxicity against CD79b+ cells, overcoming MHC downregulation. The anti-PDL1 CCR could avoid T cell exhaustion signals, competing with endogenous PD-1 for PD-L1 engagement on tumor cells and PD-L1+ microenvironmental cells (macrophages and myeloid-derived suppressor cells, MDSC).