

**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 operativa per la realizzazione del progetto PNRR-.....
dal titolo “ ...”**

TRA

la **Regione Umbria (Destinatario Istituzionale)**, con sede legale in, codice fiscale e partita IVA, rappresentata dal, nato/a a il .././....., domiciliato/a, ai fini della presente convenzione, presso

E

l’Azienda/ la Fondazione/l’Istituto, con sede legale in, codice fiscale e partita IVA, rappresentata da, nato/a a il .././....., domiciliato/a, ai fini della presente convenzione, presso quale Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...)

di seguito congiuntamente definite le “Parti”

PREMESSO CHE

- il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 ha istituito il dispositivo per la ripresa e la resilienza dell’Unione Europea;
- 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. “Rafforzamento e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”, è finalizzata a rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento:
 - 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;
 - il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti.
- il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 2021 ha individuato le amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, del coordinamento delle relative attività di gestione, nonché del loro monitoraggio, rendicontazione e controllo;
- la legge 30 dicembre 2020, n. 178, art. 1, domanda, al comma 1042, a decreti del Ministro dell’economia e delle finanze (MEF) le procedure amministrativo-contabili per la gestione e rendicontazione delle risorse dedicate all’attuazione del Programma Next Generation EU e prevede, al comma 1043, la messa a disposizione da parte del MEF di un apposito sistema informatico per supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU;
- il Decreto del MEF del 23 novembre 2021 modifica la tabella A allegata al decreto del MEF del 6 agosto 2021, recante assegnazione delle risorse finanziarie previste per l’attuazione degli interventi del PNRR e ripartizione di traguardi e obiettivi per scadenze semestrali di rendicontazione, attribuendo all’intervento di investimento M6C2 2.1. “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN” un importo complessivo di euro 524,140 Mln;
- il decreto del Ministro della salute, di concerto con il MEF, del 15 settembre 2021, ha istituito l’Unità

- di Missione del Ministero della salute titolare di interventi PNRR;
- il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) è stato 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 M6 "Salute" - Componente C2 "Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale" - Investimento 2.1. "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN";
- 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, 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";
- 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), 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;
- 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), 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;
- in data 20/04/2022 è stato pubblicato dal Ministero della Salute l'"Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC); 2. Malattie Rare (MR); 3. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio- assistenziali: 3.1 Fattori di rischio e prevenzione, 3.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia" (di seguito Avviso) nell'ambito della Missione M6 - Componente C2 - Investimento 2.1;
- l'Avviso in questione prevede che ciascuna proposta progettuale:
 - debba articolarsi in almeno 2 Unità Operative (UO) e non più di 4, appartenenti ad Enti diversi, con almeno il 50% riferito a Enti appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale, tra cui la UO capofila,
 - venga presentata congiuntamente dal responsabile scientifico (Principal Investigator) e dal Soggetto Proponente, identificato nell'Avviso stesso con i Destinatari Istituzionali definiti dagli artt. 12 e 12 bis del D. Lgs. 30/12/1992 n. 502 e ss.mm.ii., ossia: Regioni e Province autonome, Istituto Superiore di Sanità, INAIL, Agenas, Istituti Zooprofilattici Sperimentali, IRCCS Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico;
- la delibera della Giunta Regionale n. 1402 del 28/12/2022 prendeva atto del seguente progetto risultato vincitore del Bando di cui al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza Missione: M6/componente: C2 Investimento: 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN finanziato dall'Unione europea - Next Generation EU (https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_0_file.pdf) secondo quanto risultava dal decreto direttoriale del Ministero della Salute n. 27 del 02 novembre 2022 ove la Regione Umbria ne rappresenta il Destinatario istituzionale:

"Progetto dal titolo (PI:.....): finanziamento complessivo pari a.....di euro";
- per regolamentare lo svolgimento del progetto, in data 29/12/2022 è stata stipulata apposita convenzione tra Ministero della Salute, Regione Umbria e, per presa visione e accettazione, Principal Investigator, che costituisce Appendice B alla presente convenzione;

SI STIPULA E SI CONVIENE QUANTO SEGUE

Art. 1 - Premesse

1. Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

Art. 2 - Oggetto

1. La presente convenzione regola i rapporti tra Regione Umbria (*di seguito Regione*) e l'Azienda/la Fondazione/l'Istituto quale Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) (*di seguito Unità Operativa*), ai fini della buona conduzione del progetto "....." (*di seguito progetto*), nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente convenzione, coerente e conseguente a quella stipulata tra Ministero della Salute e Regione Umbria (Appendice B) allegata alla presente quale parte non integrante, definisce, tra l'altro, gli obblighi dei firmatari, le procedure di rendicontazione e quelle di rimborso delle spese riconosciute.
3. Le Parti convengono che i contenuti del progetto potranno essere eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione, senza necessità di una nuova espressa sottoscrizione della presente convenzione, a seguito dell'approvazione ministeriale delle richieste di variazione, come specificato nei successivi artt. 9 e 10.

Art. 3 -Termini di attuazione del progetto

1. Il progetto ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 10.
2. L'attività di ricerca deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 20 maggio 2023, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa dalla Regione al Ministero almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, pena la decadenza dal finanziamento, correlata di documentazione di cui al successivo comma.
3. L'Unità Operativa capofila, entro 35 giorni precedenti la data effettiva di avvio, è tenuto a trasmettere alla Regione la seguente documentazione (Appendice A) allegata alla presente convenzione quale parte integrante, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
 - 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'Unità Operativa n. 1, del Principal Investigator e dei ricercatori che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento (Dichiarazione A -solo Unità Capofila);
 - la dichiarazione da parte del Legale Rappresentante e del Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa n.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 tale unità operativa elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento (Dichiarazione B – una per ciascuna Unità Operativa secondaria);
 - la dichiarazione da parte del Legale Rappresentante e del Principal Investigator/Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa n.... di accettazione dei termini della convenzione stipulata in data 29/12/2022 tra Ministero della Salute, Regione Umbria e Principal Investigator (Dichiarazione C – una per ciascuna Unità Operativa);
 - la dichiarazione con la quale il Legale Rappresentante dell'Unità Operativa capofila attesta che il Principal Investigator dell'Unità Operativa 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 (Dichiarazione D - solo Unità Capofila);
 - 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;
 - la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
4. Il mancato adempimento delle disposizioni di cui ai precedenti commi 2) e 3) equivale a rinuncia al progetto

e comporta la decadenza del finanziamento.

Art. 4 - Obblighi delle Parti

1. Con la sottoscrizione della presente convenzione, il Legale Rappresentante dell'Unità Operativa n.....si obbliga a:

- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- fornire tutto il supporto amministrativo necessario al Principal Investigator/ Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa al fine di dare piena attuazione al progetto 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, tramite il Destinatario Istituzionale, le eventuali modifiche al progetto;
- assicurare il rispetto della normativa vigente sugli aiuti di Stato;
- assicurare, d'intesa con il Principal Investigator/Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa, 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;
- 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;
- individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando al Ministero sugli stessi, tramite il Destinatario Istituzionale;
- mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all'andamento gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
- occuparsi della gestione economica del finanziamento di spettanza;
- tenere i rapporti con le altre unità operative sia per quanto attiene agli aspetti scientifici che a quelli amministrativo-contabili;
- 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");

- 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;
- caricare nel sistema “ReGiS” la documentazione tecnico-scientifica, di propria competenza, sullo stato di avanzamento del progetto atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso;
- 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;
- 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 proprio CUP 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 a seguito di disposizioni impartite dal Ministero della Salute cui compete la gestione del Workflow della Ricerca;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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);
- 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;
- predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronoprogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) 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;
- 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”;
- inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), le richieste di pagamento

al Ministero tramite 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;

- 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;
- assicurare l’eventuale anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero e/o dalla Regione;
- 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;
- 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 e della Regione, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull’attuazione dei progetti;
- 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;
- 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;
- garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero e la Regione 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;
- 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 dell’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 limite del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno.

2. Alla Regione, quale Destinatario Istituzionale, compete la gestione dei rapporti con il Ministero, il trasferimento del finanziamento ministeriale alle Unità Operative, il monitoraggio delle attività nel rispetto del piano esecutivo ed economico e del cronoprogramma, da attuarsi insieme agli organi ministeriali competenti, l’invio al Ministero della documentazione sullo stato di avanzamento del progetto ai 12 mesi e di quella finale prevista nonché ogni altra richiesta e/o comunicazione inerente al progetto di ricerca tramite il portale del Workflow della ricerca, salvo diversa comunicazione a seguito di disposizioni impartite dal Ministero della Salute cui compete la gestione del Workflow della ricerca.

Art. 5 – Risorse e modalità di erogazione

1. Per la realizzazione delle attività, l’importo ammesso a finanziamento è pari a €(Euro) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare 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.

2. La somma suddetta sarà erogata, subordinatamente all'introito del finanziamento statale nelle casse regionali nonché compatibilmente con le esigenze contabili della Regione e nell'eventualità in cui le somme da corrisondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione il Destinatario istituzionale si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, secondo quanto di seguito riportato:

- massimo 40% successivamente alla comunicazione dell'inizio dell'attività di ricerca e del codice unico del progetto, a titolo di anticipazione;
- una quota a rimborso per un massimo complessivo (compresa la prima quota erogata) pari all'80%, dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, previa richiesta di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute, come risultanti dal sistema informatico "ReGiS" di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, come specificato nel successivo art. 6;
- il saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, previa richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio "ReGiS", come specificato nel successivo art. 6.

3. Al termine delle verifiche la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero comunicherà all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero, le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.

4. La Regione non è responsabile per i ritardi nell'erogazione dei fondi connessi al mancato rispetto da parte dell'Unità Operativa dei termini di invio della documentazione prevista ai 12 e 24 mesi, di cui ai successivi articoli, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi da parte del Ministero.

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

1. Il monitoraggio tecnico-scientifico del progetto sarà svolto dalla Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità del Ministero della Salute, di seguito Ministero, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero stesso

2. L'Unità Operativa è delegata dalla Regione a operare sul sistema informatico "ReGiS" e porre in essere tutti gli adempimenti connessi allo stesso, previsti nella presente convenzione, salvo diverse indicazioni successive.

Dovrà quindi:

- registrare in "ReGiS" su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto 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.
- trasmettere in "ReGiS", allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), i dati sull'avanzamento tecnico-scientifico del progetto corredato 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.
- inoltrare allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), la rendicontazione delle spese volte a supportare le richieste di pagamento e al termine del progetto anche il certificato di verifica finanziaria di cui al successivo art. 8.

3. Le richieste di pagamento dovranno essere formalmente trasmesse all'Unità di Missione del Ministero comprensive 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 e dovranno essere corredate dalla documentazione specificatamente indicata nelle procedure in essere del Ministero.

4. La Regione curerà la trasmissione al Ministero della medesima documentazione prevista ai 12 e 24 mesi attraverso il portale Workflow della Ricerca, salvo diversa comunicazione a seguito di disposizioni impartite dal Ministero della Salute cui compete la gestione del Workflow della ricerca.

5. Le spese incluse nelle richieste di pagamento dell'Unità Operativa, 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 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.

8. Per l’ammissibilità delle spese si rimanda all’Avviso, art. 10 “Spese ammissibili: individuazione delle tipologie di spese ammesse, esplicitazione delle condizioni di ammissibilità delle spese, indicazione di eventuali limiti (soglie massime) previsti per alcune categorie di spesa” e ad eventuali ulteriori indicazioni successive.

Art. 7- Valutazione intermedia

1. Allo scadere dei 12 mesi dall’inizio dell’attività della ricerca e comunque non oltre venti (20) giorni da tale termine, l’Unità Operativa capofila trasmette alla Regione la relazione intermedia sullo stato d’attuazione scientifica della ricerca sottoscritta digitalmente dal Legale Rappresentante 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.

2. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Direzione della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero, sarà caricata dall’Unità Operativa capofila all’interno del sistema informativo “ReGiS”.

3. La Regione ha facoltà, previa comunicazione preventiva, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate a tutte le Unità Operative partecipanti, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora Unità Operativa capofila non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.

4. Contestualmente la Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero, previa comunicazione preventiva, 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 la Regione non potrà procedere con il rimborso a saldo. La Regione non è responsabile per eventuali ritardi nell’erogazione delle somme spettanti, in caso non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione di rispettiva competenza.

5. Il Ministero, previa comunicazione preventiva, 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 ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l’eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali di cui al successivo art. 10, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre venti (20) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca – ai fini dell’erogazione del saldo, l’Unità Operativa capofila, con nota firmata digitalmente dal Rappresentante Legale, trasmette alla Regione 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 economica delle spese sostenute con i fondi ministeriali di tutte le Unità Operative partecipanti;
- 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 dell'Avviso in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'aree del meridione.

2. La rendicontazione economica delle spese dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi dell'Avviso (certificato di verifica finanziaria) redatta in lingua inglese e italiana, 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, la completezza della documentazione, 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 sistema informatico "ReGiS" dall' Unità Operativa capofila e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e la documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso l'ente attuatore, che deve provvedere alla relativa custodia.

4. La Regione si riserva la facoltà di applicare le seguenti decurtazioni del finanziamento nei seguenti casi:

- riduzione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa alla Regione in un periodo compreso tra il ventesimo e il ventiduesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
- riduzione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa alla Regione in un periodo compreso tra il ventitreesimo e il venticinquesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.

5. La Regione, previa comunicazione preventiva, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero 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 sia trasmessa alla Regione dopo il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.

6. La Regione potrà chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa all' Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) sia di propria iniziativa che nell'ipotesi in cui il Ministero reputi la relazione finale non idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati, o reputi la rendicontazione incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.

7. Il mancato o non esaustivo riscontro da parte dell'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) delle richieste di cui al precedente comma, entro i 5 giorni successivi, possono determinare il parere negativo ministeriale in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo e l'eventuale decisione di restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati.

8. Il Ministero, previa comunicazione preventiva, 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 ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Variazioni del progetto e del piano dei costi

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 4 mesi prima della scadenza del progetto, l'Unità Operativa capofila del progetto, con nota firmata dal proprio Rappresentante Legale e dal Principal Investigator, 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 ministeriale.

2. La richiesta di modifica, che deve esser motivata da necessità scientifiche e documentare che quanto richiesto risulta indispensabile per il raggiungimento degli obiettivi del progetto approvato, sarà efficace solo dopo l'approvazione ministeriale.

3. 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 (scientifica o economica).

4. Solo dopo l'approvazione del Ministero, l'Unità Operativa potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo la Regione ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione all'Unità Operativa, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

5. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è vincolante solo relativamente al 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.

6. In caso di variazione di budget interna ad una singola unità operativa, l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) dovrà inviare alla Regione la proposta, adeguatamente motivata, sottoscritta digitalmente dal Principal Investigator e dal legale rappresentante.

Solo dopo le necessarie verifiche da parte della Regione sul rispetto delle percentuali e dei vincoli previsti dall'Avviso, potranno essere attuate le modifiche proposte, che, in ogni caso, non devono comportare un aumento del finanziamento a carico del Ministero.

7. Modifiche attuate senza la preventiva autorizzazione possono comportare la sospensione del finanziamento o la risoluzione della convenzione con il conseguente recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 10 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 dell'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) e dal Principal Investigator, che la Regione trasmetterà al Ministero 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 dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 4 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte dell'ente attuatore e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità di raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

Art. 11 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, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.

2. Nel caso in cui l'ente attuatore 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 alla Regione.

3. L'ente attuatore 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 - per le 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. La Regione e il Ministero potranno 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. 12 Casi di riduzione, sospensione o revoca del contributo

1. Il finanziamento concesso potrà essere sospeso o revocato in tutto o in parte con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:

- modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
- mancato rispetto dei vincoli previsti dall'Avviso;
- mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 4 della presente convenzione;
- mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
- mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
- mancata o ritardata presentazione - oltre il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto - della relazione finale della ricerca e della rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
- 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;

- Potranno essere applicate le seguenti riduzioni:
 - nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) 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;
 - 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 (v. anche art.8 c.4 della presente convenzione);
 - nella misura del 20% della rata del saldo qualora invii la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano inviate al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto (v. anche art.8 c.4 della presente convenzione);
 - nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) 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;
 - nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui l'Unità Operativa capofila 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. 13 Risoluzione di controversie

1. in caso di controversie con il Ministero sulla conduzione scientifica del progetto e sulle eventuali ricadute economiche, la Regione e l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) possono chiedere che siano sottoposte al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero; la Regione, l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) ed il Principal Investigator accetteranno il parere che sarà espresso dal CTS."

2. Qualora a seguito della valutazione del CTS, sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine all'Avviso, il Foro competente è il Foro di Roma.

3. Per qualsiasi controversia fra la Regione e Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1)/Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) che insorga dal presente atto è competente il Foro di Perugia.

Art. 14 Risoluzione per inadempimento

1. La Regione potrà avvalersi della facoltà di risolvere la presente Convenzione qualora l'Unità Operativa non rispetti gli obblighi imposti a suo carico e, comunque, pregiudichi l'assolvimento da parte della Regione e/o

del Ministero degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria.

Art. 15 Diritto di recesso

1. La Regione potrà recedere in qualunque momento dagli impegni assunti qualora, a proprio giudizio, nel corso di svolgimento delle attività, intervengano fatti o provvedimenti che modifichino la situazione esistente all'atto della stipula della convenzione o ne rendano impossibile o inopportuna la conduzione a termine. In tal caso la Regione recederà dalla presente convenzione provvedendo al recupero di eventuali somme non riconosciute rimborsabili dal Ministero della Salute e/o conseguentemente all'applicazione di decurtazioni/penali previste negli articoli precedenti.

Art. 16 Comunicazioni e scambio di informazioni

1. L'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) prende atto che tutte le comunicazioni con il Ministero avvengono attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca a disposizione della Regione nonché laddove necessario attraverso il sistema "ReGiS".

2. L'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1), attraverso il proprio rappresentante legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca e inviare tutte le comunicazioni alla Regione via PEC, all'indirizzo: direzionesanita.regione@postacert.umbria.it

Art. 17 Tracciabilità dei flussi finanziari

1. Il progetto in questione ha il seguente Codice Unico di Progetto (CUP master):.....

2. Le parti si impegnano all'osservanza della normativa vigente sul CUP, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell'art. 3 della Legge 13 agosto 2010 n. 136 e ss.mm. e ii., laddove applicabili.

Art. 18 Trattamento dati personali personali ai sensi del D.Lgs 196/2003, del Regolamento UE 2016/679-GDPR e del D.Lgs 10 agosto 2018, n. 101

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. 19 Disposizioni Finali

1. La presente Convenzione - ha decorrenza dalla data di apposizione dell'ultima firma e ha validità fino ai tre anni successivi alla rendicontazione finale del progetto.

2. Per quanto non previsto dalla presente convenzione si rinvia all'Avviso, alla convenzione stipulata con il Ministero (Appendice B), allegato non parte integrante del presente atto e alle norme comunitarie e nazionali di riferimento.

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

4. L'imposta di bollo è assolta in modalità esclusiva a cura dell'ente attuatore.

5. La presente convenzione, composta da 19 articoli, e dalla convenzione stipulata con il Ministero (allegato A) non parte integrante, viene sottoscritta con firma digitale ai sensi dell'art. 15 della L. n. 241/1990 e ss.mm.ii.

Letto, confermato e sottoscritto

Per la Regione Umbria
(legale rappresentante)

.....

Per l'Azienda/la Fondazione/l'Istituto
(legale rappresentante)

.....

DRAFT

APPENDICE A

Dichiarazione A

Carta intestata dell'Unità Operativa n.1 (U.O. 1)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. a) della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-___-2022-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa n.1, con sede legale in _____ via/piazza _____, n. _____, cap. _____,

e

il/la sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____, nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Principal Investigator della predetta Unità Operativa,

DICHIARANO SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

- che il progetto in oggetto o parti significative di esso, non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore di questa Azienda, del Principal Investigator o dei ricercatori e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;

Il Rappresentante Legale dell'Azienda

Dott./Dott.ssa _____*

Il Principal Investigator

Dott./Dott.ssa _____*

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Carta intestata dell'Unità Operativa secondaria n..... (U.O.)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. b) della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-__-2022-_____ dal titolo_____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa n. _____, con sede legale in _____ via/piazza _____, n. _____, cap. _____,

e

il/la sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____, nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Ricercatore responsabile della predetta Unità Operativa,

DICHIARANO SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

- che il progetto in oggetto o parti significative di esso, non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore di questa Azienda, del Ricercatore responsabile o dei ricercatori e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;

Il Rappresentante Legale dell'Azienda

Dott./Dott.ssa _____*

Il Ricercatore responsabile

Dott./Dott.ssa _____*

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Carta intestata dell'Unità Operativa n..... (U.O.)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. c) della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-__-2022-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa n....., con sede legale in _____ via/piazza _____, n. _____, cap. _____,

e

il/la sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____, nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Principal Investigator/ Ricercatore responsabile della predetta Unità Operativa,

DICHIARANO SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

- di accettare i termini della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator della ricerca.

Il Rappresentante Legale dell'Azienda

Dott./Dott.ssa _____*

Il Principal Investigator/ Ricercatore responsabile

Dott./Dott.ssa _____*

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Carta intestata dell'Unità Operativa n.1 (U.O. 1)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. a) e c) della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-__-2022-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. ____ il _____, C.F. _____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa 1, con sede legale in _____ via/piazza _____, n. _____, cap. _____,

DICHIARA SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

che il Principal Investigator della ricerca Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. ____ il _____, C.F. _____, svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto in oggetto, *esclusivamente* presso questa struttura del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Rappresentante legale dell'Azienda
Dott./Dott.ssa _____*

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

APPENDICE B



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



Ministero della Salute

PNRR
MISSIONE 6 - SALUTE

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

Convenzione attuativa tra la 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 xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx) 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 rappresentate legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

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

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

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **ENRICO TIACCI**, codice fiscale xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx



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:00393409473429

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:

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:

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:

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: Foligno

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_ROMCHETTI	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

41 / 62



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

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

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

 <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>
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, unrevealing 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						

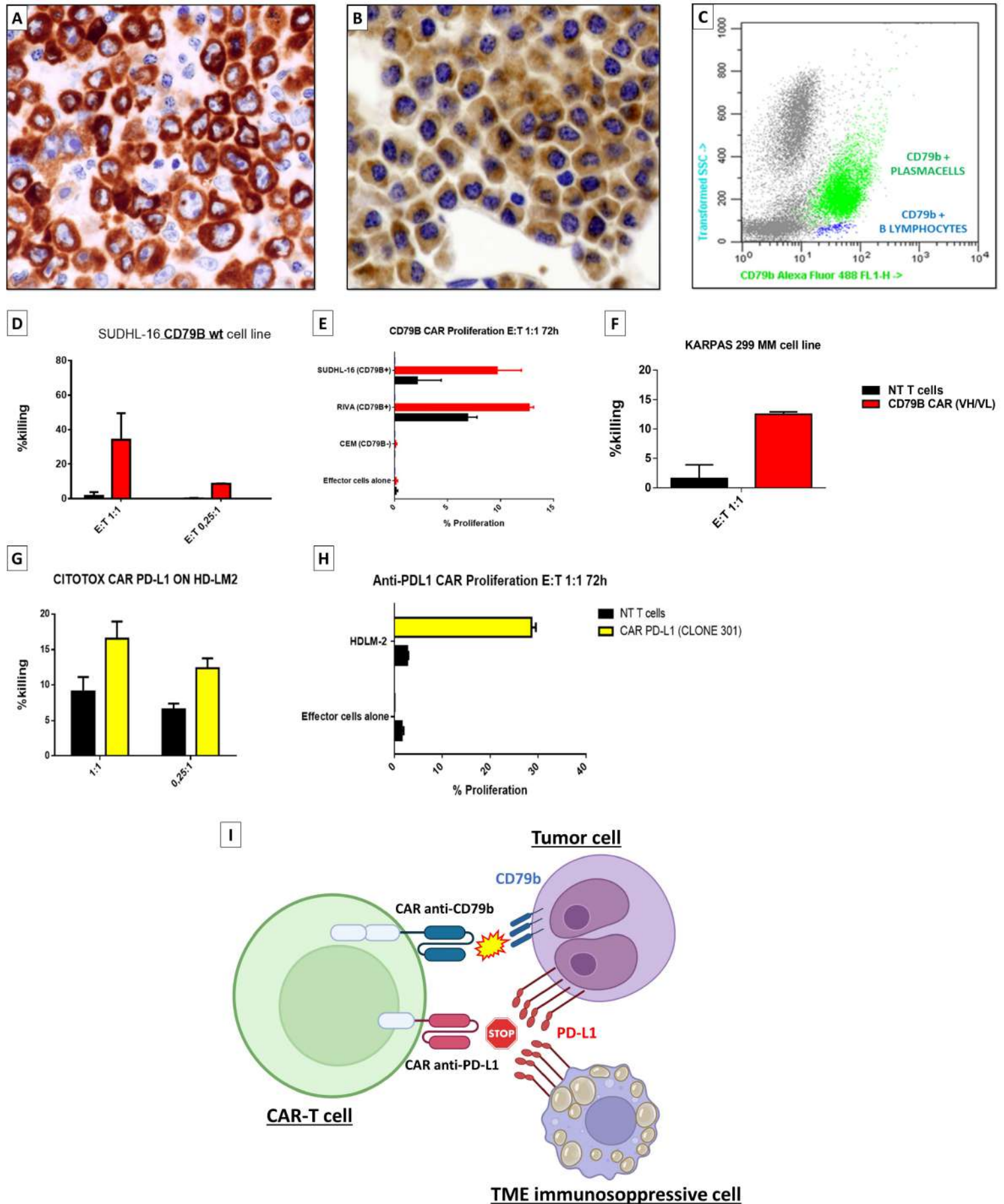


Figure 1. Picture to support preliminary data. **A)** Patented anti-CD79b mAb from University of Perugia strongly stains neoplastic cells of high-grade B-NHL paraffin-embedded samples. **B)** Patented anti-CD79b mAb from University of Perugia specifically staining MM tumor cells in paraffin-embedded 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).