

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

Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **Regione Siciliana** e il Principal Investigator della ricerca **Massimiliano Berretta**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR PNRR-MCNT1-2023-12378355, dal titolo **“Microbiota: its role in chronic inflammation, IBD and risk of colorectal cancer. Evaluation of a predictive prognostic model with therapeutic implications.”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

**Premesso che**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze del 6 agosto 2021 relativo all'assegnazione delle risorse in favore di ciascuna Amministrazione titolare degli interventi PNRR e corrispondenti milestone e target;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori", predisposte dal Servizio Centrale per

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il Regolamento (UE) n. 651/2014 della Commissione, del 17 giugno 2014, che dichiara alcune categorie di aiuti compatibili con il mercato interno in applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato;

VISTA la comunicazione della Commissione 2016/C 262/01 sulla nozione di aiuto di Stato di cui all'articolo 107, paragrafo 1, del trattato sul funzionamento dell'Unione europea;

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

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

- 2.1.1 – progetti di ricerca finanziati con voucher Proof of concept, per € 100.000.000,

- 2.1.2 – progetti di ricerca finanziati per Malattie rare e Tumori rari, per € 100.000.000

- 2.1.3 – progetti di ricerca finanziati per Malattie altamente invalidanti, per € 324.140.000;

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

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

*Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue tra

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

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **Regione Siciliana** del progetto, rappresentato dal Dott. **Salvatore Requirez** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **80012000826** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **Massimiliano Berretta** (codice fiscale **BRRMSM72A12C351X**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT1-2023-12378355** dal titolo "*Microbiota: its role in chronic inflammation, IBD and risk of colorectal cancer. Evaluation of a predictive prognostic model with therapeutic implications.*"

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 Siciliana** codice fiscale **80012000826**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **Massimiliano Berretta**, codice fiscale **BRRMSM72A12C351X**;

### Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT1-2023-12378355** dal titolo "*Microbiota: its role in chronic inflammation, IBD and risk of colorectal cancer. Evaluation of a predictive prognostic model with therapeutic implications.*", nell'ambito della

realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

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

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

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 31 agosto 2024, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto-beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
  - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
  - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
  - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
  - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto attuatore-beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
  - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
  - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Ex DGRIC che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
  - g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **€1.000.000,00 (un milione/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziato in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Art. 7 Valutazione intermedia**

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

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

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

#### **Art. 8 Valutazione finale**

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

8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
  - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
  - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o 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 attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

#### **Art. 9 Verifica finanziaria preventiva**

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

#### **Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario**

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

### **Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi**

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 3 mesi prima della scadenza del progetto, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia 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 dal presente avviso pubblico;
  - c. mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 5 della presente Convenzione;
  - d. mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
  - e. mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
  - f. mancata o ritardata presentazione - oltre il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto - della relazione finale della ricerca e della rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
  - g. modifiche del progetto o variazioni nella distribuzione dei fondi tra le unità operative non autorizzate.
2. Il Ministero applica riduzioni finanziarie in misura variabile e/o consistenti nel mancato riconoscimento delle spese nei seguenti casi:
  - a. mancato rispetto dei criteri di ammissibilità di cui all'art. 10 del presente avviso pubblico; spese eccedenti i massimali previsti per alcune categorie di spese dall'art. 10 dell'Avviso; costi delle pubblicazioni in cui non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
  - b. riduzione finanziaria nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca dalla quale risulti che solo alcune pubblicazioni prodotte recano la menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
  - c. riduzione finanziaria nella misura del 10% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
  - d. riduzione finanziaria nella misura del 20% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
  - e. riduzione finanziaria nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca privi della menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
  - f. riduzione finanziaria nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali non inoltri la copia dei lavori pubblicati su riviste

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

#### **Art. 15 Risoluzione di controversie**

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

#### **Art. 16 Risoluzione per inadempimento**

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

#### **Art. 17 Diritto di recesso**

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

#### **Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni**

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

#### **Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari**

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

#### **Art. 20 Protezione dei dati personali**

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

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

#### **Art. 21 Efficacia**

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

#### **Art. 22 Disposizioni Finali**

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

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

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

per il Soggetto attuatore-beneficiario **Regione Siciliana,**  
**Salvatore Requirez**, codice fiscale **RQRSVT57P15G273L** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:  
Il Principal Investigator - **Massimiliano Berretta**, codice fiscale **BRRMSM72A12C351X**



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 1 - General information

<b>Project code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Project topic:</b> D2) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia
<b>PI / Coordinator:</b> Berretta Massimiliano	<b>Applicant Institution:</b> Sicilia
	<b>Istitution that perform as UO for UO1:</b> Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina.

**Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

**Proposal title:** Microbiota: its role in chronic inflammation, IBD and risk of colorectal cancer. Evaluation of a predictive prognostic model with therapeutic implications.

**Duration in months:** 24

**MDC primary:** Oncologia

**MDC secondary:** Gastroenterologia

**Project Classification IRG:** Immunology

**Project Classification SS:** Immunity and Host Defense - IHD

**Project Keyword 1:** host-microbe interactions: innate and acquired host immune responses to specific pathogenic organisms including viruses, bacteria, fungi and parasites; host responses to commensal microbes; influence of host factors, including genetic predisposition or resistance to infection.

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

**Project total financing request to the MOH:** € 1.000.000

**Free keywords:** microbiota, inflammation, IBD, CRC, autophagy, chemoresistance, cancer cell death

### 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'.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

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

### Personal data protection

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

The gut microbiome is now emerging as a crucial factor in several intestinal diseases, contributing to the etiopathogenesis of inflammatory disorders. While most microorganisms exist in the gut and play vital roles in host immunity and nutrition, an imbalance of microbiome structure can lead to the activation of intestinal chronic inflammation increasing the chance of developing colorectal cancer (CRC). Significant quantities of the Gram-negative bacterium *F. nucleatum* have been linked to poorer survival rates and greater resistance to chemotherapy in CRC patients. Moreover, it has been described that *F. nucleatum* controls the CRC chemoresistance via the activation of the ULK1 autophagy pathway.

Recently, it has been reported the ability of *F. nucleatum* to induce inflammation in the lining of the gut and activate a particular component of the immune system called the NLRP3 inflammasome, which results in the release of IL-1 $\beta$ , a pro-inflammatory molecule.

The aim of this project is to deeply investigate the involvement of *F. nucleatum* in the development of chronic inflammatory bowel disease (IBD) and CRC by exploring a possible link between its role in regulating the NLRP3 inflammasome and its ability to promote chemoresistance by modulating autophagy.

The hypothesis is that these two processes are highly interconnected and can play a crucial role in regulating the interaction between gut microbiota and host immunity, determining the evolution of infection in IBD or cancer.

We propose i) to characterize in vitro the relevance of *F. nucleatum* infection in NLRP3 inflammasome activation, autophagy induction and CRC development and progression; ii) to define the association of *F. nucleatum* amounts with chronic IBD and early and late stages of colorectal carcinomas; iii) to perform radiomic analyses in order to enable an accurate differentiation between cancerous and noncancerous colon tissue, investigating radiomic features suggestive for specific tumor/host interactions, including flogosis and/or autophagy.

This research seeks to uncover new insights into the communication between the microbiota and chronic degenerative diseases, paving the way for novel approaches in microbiota-based therapies.

Therefore, this proposal could represent an effective approach to predict patient outcome, to improve the prognosis of IBD



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

and CRC patients by differentially managing patients, correlating the amount of F. nucleatum with inflammation and autophagy and eventually suggesting combinatory treatments to overcome chemoresistance.

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 - Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina.	03051890832	Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina	PI	X	X
2 - AULSS 9 Scaligera	02573090236	Department of Clinical Oncology	Collaborator		X
3 - Istituto Nazionale Tumori- IRCCS Fondazione Pascale	00911350635	Division of Cardiology	Collaborator	X	X
4 - University of Ferrara	80007370382	Department of Medical Sciences	Collaborator		

### Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Crisafulli Concetta	Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina.	Co-PI
2 - fiorica francesco	AULSS 9 Scaligera	Referent for UO2
3 - Missiroli Sonia	University of Ferrara	project collaborator
4 - Giorgi Carlotta	University of Ferrara	Referent for UO4
5 - RIMESSI ALESSANDRO	University of Ferrara	project collaborator
6 Under 40 - Quagliariello Vincenzo	Istituto Nazionale Tumori- IRCCS Fondazione Pascale	Referent for UO3
7 Under 40 - Mantoan Beatrice	AULSS 9 Scaligera	project collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Crisafulli Concetta	X			08/06/1975	F
2 - fiorica francesco				22/01/1974	M
3 - Missiroli Sonia				18/01/1984	F
4 - Giorgi Carlotta				09/11/1977	F
5 - RIMESSI ALESSANDRO				16/03/1978	M
6 Under 40 - Quagliariello Vincenzo				24/05/1986	M
7 Under 40 - Mantoan Beatrice				18/08/1992	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

### 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 - Morciano Giampaolo	Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina.	04/04/1987	M	Project collaborator	PhD	Fellow - Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
1 - RUSSOTTO YLENIA	Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina.	20/11/1989	F	Project collaborator	MD	Specializing - Infection Disease Unit, Università di Messina

## 2.1 Administrative data of participating

### Operative Unit Number 1:

**Address:** Via Consolare Valeria, 1 - 98124  
Messina (ME)

**PEC:** massimilianoberretta@pec.ordinemedct.it

### Operative Unit Number 2:

**Address:** Via Mariano Semmola, 53 - 80131  
Napoli (NA)

**PEC:** -

### Operative Unit Number 3:

**Address:** Via Giannella, 1 - 37045  
Legnago (VR)

**PEC:** francesco.fiorica@mypec.eu

### Operative Unit Number 4:

**Address:** Via Fossato di Mortara, 70 - 44121  
Ferrara (FE)

**PEC:** -

### Operative Unit Number 5 (self financing):

**Address:** -

**PEC:** -



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 2.2 Principal Investigator (PI) Profile

**Last Name:** Berretta  
**First Name:** Massimiliano

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** Principal investigator

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 12/01/1972

**Place of Birth:** Catania

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 48.0

**Scopus Author Id:**6604062299

**ORCID ID:**0000-0002-9837-9148

**RESEARCH ID:**S-5853-2019

*Contact address*

**Current organisation name:** Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina.

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina

**Street:** Via Consolare Valeria 2

**Postcode / Cedex:** 98122

**Town:** MESSINA

**Phone:**+393333914670

**Phone 2:**



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pavia, Piazza Università 2, Catania, Italy	Specialization / Specializzazione	Advanced training course in Human microbiota	2021	2021
University of Pavia, S.da Nuova 65, Pavia, Italy	Specialization / Specializzazione	Master Course in Human nutrition - Correlation between human nutrition and cancer and microbiota and integrative medicine approach.	2016	2017
University of Milan, Via festa del Perdono 7, Milano, Italy	Specialization / Specializzazione	Master Course in Breasts - Lifestyle, nutrition, risk factors, prognostic factors, predictive factors to response to breast oncological treatments, novel oncological approaches and future perspectives in Breast cancer.	2004	2005
University of Catania, Piazza Università 2, Catania, Italy	PhD	Oncology. Chemotherapy of advanced colorectal cancer in the elderly patients. I devoted my study to colorectal cancer elderly patients treated with antitumoral chemotherapy, with more attention to prognostic factors in elderly patients and predictive factors to response to medical treatments.	2001	2004
University of Catania, Piazza Università 2, Catania, Italy	Specialization / Specializzazione	Soft tissue sarcomas in adults: natural history, prognostic factors and role of adjuvant chemotherapy in sarcomas of the limbs	1997	2001
university of Catania, Piazza Università 2, Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1990	1996

#### Personal Statement:

Prof. M. Berretta is an Oncologist specializing in gastrointestinal cancer and infectious agents as well as cancer studies. He will be responsible for the coordination of the entire project and he will have a key role on patients recruitment.

#### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina	Department of Clinical and Experimental Medicine	Messina, Italy	Associate Professor of Medical Oncology	2020	2023
Aviano (PN), National Cancer Institute - IRCCS	Department of Medical Oncology	Aviano (PN), Italy	Medical and Clinical Researcher	1998	2020



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

### Other awards and honors

2018: winner of Vincenzo Muto foundation award - Assessment of Pharmacogenomics Panel Assay for Prediction of Taxane Toxicities: preliminary results

### Other CV informations

- Clinical PI for scientific collaboration between University of Messina and University of Cagliari on "Impatto sullo stile di vita sul microbioma orale, studio longitudinale nella popolazione antica e recente nella comunità Ogliastrina". 2022 to date
- Clinical PI for scientific collaboration between University of Messina and University of Padua on "Tumore al colon retto, fattori di resistenza ai chemioterapici indotti dal Fusobacterium nucleatum". 2022 to date
- Collaboration on multicenter international study "PREPARE" - Ubiquitos Pharmacogenomics Consortium - contribution and ideation to implementation to pharmacogenomic guidelines for clinical-prognostic factors about radiomics 2018 to 2021

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Oxaliplatin and capecitabine (XELOX) based chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: The right choice in elderly patients	Article	1344-1353	13	2013	10.2174/18715206113136660347	24102280	14	F
Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: Between hope and reality	Review	15049-15059	20	2014	10.3748/wjg.v20.i41.15049	25386053	73	L
Angiogenesis inhibitors for the treatment of hepatocellular carcinoma	Review	1-11	7	2016	10.3389/fphar.2016.00428	27881963	73	F
Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey	Multicenter study	24401-24414	8	2017	10.18632/oncotarget.14224	28212560	99	F
Serum and tissue markers in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: Clinical and prognostic implications	Review	14192-14220	8	2017	10.18632/oncotarget.13929	28077782	28	F
Serum and tissue markers in colorectal cancer: State of art	Review	103-116	111	2017	10.1016/j.critrevonc.2017.01.007	28259285	18	F
Assessment of Pharmacogenomic panel assay for prediction of Taxane Toxicities: Preliminary results	Article	1-9	8	2017	10.3389/fphar.2017.00797	29163177	8	L
Coffee intake decreases risk of postmenopausal breast cancer: A dose-response meta-analysis on prospective cohort studies	Meta-Analysis	1-17	10	2018	10.3390/nu10020112	29360766	30	L
The role of target therapy in the treatment of gastrointestinal noncolorectal cancers: Clinical impact and cost consideration	Review	430-441	18	2018	10.2174/1568009617666170208162058	28183250	2	F
Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial	Clinical Trial	177-180	126	2018	10.1016/j.radonc.2017.08.032	28943046	100	L
pharmacogenetic-based interactions between nutraceuticals and angiogenesis inhibitors	Review	1-14	8	2019	10.3390/cells8060522	31151284	8	C



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pharmacogenomics as a tool to prevent drug-related hospitalization of elderly cardiology-oncology patients receiving chemotherapeutic agents and multiple symptomatic treatments: A pilot study planned for the Italian health system	Article	8695-8701	23	2019	10.26355/eurrev_201910_19187	31646604	2	L
Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity: Probably Not So Rare As It Seems	Comment	e1254	25	2020	10.1634/theoncologist.2020-0053	32436298	6	L
Features of microvessel density (MVD) and angiogenesis inhibitors in therapeutic approach of hepatocellular carcinoma (HCC)	Review	10139-10150	23	2019	10.26355/eurrev_201911_19584	31799686	9	F
Resveratrol in cancer patients: From bench to bedside	Review	1-22	21	2020	10.3390/ijms21082945	32331450	57	F
Physician Attitudes and Perceptions of Complementary and Alternative Medicine (CAM): A Multicentre Italian Study	Article	1-13	10	2020	10.3389/fonc.2020.00594	32411599	32	F
Multiple effects of ascorbic acid against chronic diseases: Updated evidence from preclinical and clinical studies	Review	1-27	9	2020	10.3390/antiox9121182	33256059	42	F
The Multiple Effects of Vitamin D against Chronic Diseases: From Reduction of Lipid Peroxidation to Updated Evidence from Clinical Studies	Review	1-30	11	2022	10.3390/antiox11061090	NOT_FOUND	2	F
Improved Survival and Quality of Life Through an Integrative, Multidisciplinary Oncological Approach: Pathophysiological Analysis of Four Clinical Cancer Cases and Review of the Literature.	Article	1-10	13	2022	10.3389/fphar.2022.867907	35784762	5	F
Evaluation of Concomitant Use of Anticancer Drugs and Herbal Products: From Interactions to Synergic Activity	Article	1-17	14	2022	10.3390/cancers14215203	36358622	3	F

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

\*\* Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
A Root in Synapsis and the Other One in the Gut Microbiome-Brain Axis: Are the Two Poles of Ketogenic Diet Enough to Challenge Glioblastoma?	Review	1-9	8	2021	10.3389/fnut.2021.703392	34422883	3	
Evaluation of genotyping methods and the relative cost of pharmacogenomics	Review	2084-2087	18	2014	NOT_FOUND	25027351	12	
Clinical validity of a DPYD-based pharmacogenetic test to predict severe toxicity to fluoropyrimidines	Article	2971-2980	137	2015	10.1002/ijc.29654	26099996	60	
Rational selection of predictive pharmacogenomics test for the Fluoropyrimidine/Oxaliplatin based therapy	Review	4443-4454	22	2015	NOT_FOUND	26636535	13	
Antioxidant diet and genotyping as tools for the prevention of liver disease	Review	5155-5163	20	2016	NOT_FOUND	28051253	32	



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
The Genotype for DPYD Risk Variants in Patients With Colorectal Cancer and the Related Toxicity Management Costs in Clinical Practice	Article	994-1002	105	2018	10.1002/cpt.1257	30339275	28
Lanreotide Induces Cytokine Modulation in Intestinal Neuroendocrine Tumors and Overcomes Resistance to Everolimus	Article	1-23	10	2020	10.3389/fonc.2020.01047	32766136	8
Cholesterol Metabolic Reprogramming in Cancer and Its Pharmacological Modulation as Therapeutic Strategy	Review	1-23	11	2021	10.3389/fonc.2021.682911	34109128	30
Polydatin Reduces Cardiotoxicity and Enhances the Anticancer Effects of Sunitinib by Decreasing Pro-Oxidative Stress, Pro-Inflammatory Cytokines, and NLRP3 Inflammasome Expression	Article	1-17	11	2021	10.3389/fonc.2021.680758	34178667	25
Microbiota effects on cancer: From risks to therapies	Review	17915-17927	9	2018	10.18632/oncotarget.24681	29707157	116

\*\* Autocertificated

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 2.3 CO-PI Profile

**Last Name:** Crisafulli

**First Name:** Concetta

**Title:** Co-PI

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 08/06/1975

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 34.0

**Scopus Author Id:**26026852700

**ORCID ID:**0000-0002-9703-0083

**RESEARCH ID:**K-2049-2018

*Contact address*

**Current organisation name:** Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina.

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina

**Street:** Via Consolare Valeria

**Postcode / Cedex:** 98124

**Phone:**+393930523896

**Town:** Messina

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of "Magna Graecia" of Catanzaro, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Genetics - Neurodevelopment and Neurotransmission in Alzheimer Genetics	2009	2015
University of Messina - Department of Clinical and Experimental Medicine and Pharmacology, Italy	PhD	Experimental Medicine	2004	2008
University of Messina, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Molecular Biology	1996	2003

### Personal Statement:

Prof.C. Crisafulli is a genetist, her research activity concerns multifactorial genetic diseases and pharmacogenetic aspects, also trough of bioinformatics and machine learning tools.

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina	Department of Biomedical and Dental Sciences and Morphofunctional Imaging	Messina, Italy	Associate Professor	2019	2023
University of Messina	Department of Biomedical and Dental Sciences and Morphofunctional Imaging	Messina, Italy	Researcher	2011	2019
University of Messina	Department of Clinical and Experimental Medicine and Pharmacology	Messina, Italy	researcher fellowship	2009	2010

#### Other awards and honors

2008: "Young Investigator Award" at University of Messina (produzione scientifica anno 2007- Macroarea Pharmacological-Biomedical)

#### Other CV informations

- PI for the University of Messina in the collaboration with the University of Bologna and Vienna for the multicenter studies promoted by the GSRD:  $\zeta$ Clinical and biological correlates of resistant depression and related phenotypes TRD3 and TRD4 "since 2016.
- Research & Mobility 2017: Molecular typing of glioblastoma in patients younger than 50 years. Identification of potential prognostic and predictive factors and targets for novel therapy. (Role: Working Group - Teacher)
- P.I. in the access to data from the NIMH Genetics Initiative.
- Responsible  $\zeta$ Visiting Professor $\zeta$  2021: Cutting-edge challenges of the current genetic and epigenetic research in psychiatry - Bioinformatics in genetics

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Metabolizing status of CYP2C19 in response and side effects to medications for depression: Results from a naturalistic study	Article	100-111	56	2022	10.1016/j.euroneuro.2022.01.008	35152032	2	L
Metabolizing status of CYP2C19 in response and side effects to medications for depression: Results from a naturalistic study	Article	100-111	56	2022	10.1016/j.euroneuro.2022.01.008	35152032	2	L
CNVs inform the biological network of Autism spectrum disorder	Article	1-6	297	2021	10.1016/j.psychres.2021.113729	33524775	0	L
Possible modulatory role of ARC gene variants in mood disorders	Article	46-52	19	2021	10.9758/CPN.2021.19.1.46	33508787	2	F
Molecular Pathways within Autism Spectrum Disorder Endophenotypes	Article	1357-1367	71	2021	10.1007/s12031-020-01782-7	33492615	2	L
Research domain criteria (Rdoc): A perspective to probe the biological background behind treatment efficacy in depression	Review	4296-4320	28	2021	10.2174/0929867328666210104104938	33397226	1	L
The biological pathways of Alzheimer disease: a review	Review	86-132	8	2021	10.3934/Neuroscience.2021005	33490374	47	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT1-2023-12378355 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Sicilia **Applicant/PI Coordinator:** Berretta Massimiliano

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Genes involved in pruning and inflammation are enriched in a large mega-sample of patients affected by Schizophrenia and Bipolar Disorder and controls	Article	945-949	228	2015	10.1016/j.psychres.2015.06.013	26160200	20	L
A molecular pathway analysis informs the genetic background at risk for schizophrenia	Article	21-30	59	2015	10.1016/j.pnpbp.2014.12.009	25554435	15	F
Case-control association study of 36 single-nucleotide polymorphisms within 10 candidate genes for major depression and bipolar disorder	Article	121-123	209	2013	10.1016/j.psychres.2012.11.009	23273899	25	F

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

\*\* Autocertificated

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 2.3 Research Collaborators n. 2

**Last Name:** fiorica  
**First Name:** francesco

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** Referent for UO2

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 22/01/1974

**Place of Birth:** Agrigento

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

**Scopus Author Id:**24376145200

**ORCID ID:**0000-0002-9404-3655

**RESEARCH ID:**K-8036-2016

*Contact address*

**Current organisation name:** AULSS 9 Scaligera

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Clinical Oncology

**Street:** via gianella 1

**Postcode / Cedex:** 37045

**Town:** Legnago

**Phone:**+393473464913

**Phone 2:** 0532237244

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna, Italy	Specialization / Specializzazione	Master in Management of Health Service	2014	2015
University of Catania, Italy	PhD	Geriatric Oncology	2007	2010
University of Modena e Reggio Emilia, Italy	Specialization / Specializzazione	Radiation Oncology	1998	2002
University of Palermo, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1992	1998

### Personal Statement:

Francesco Fiorica is the head of department of Clinical Oncology in AULSS 9 Scaligera. The Department has inside 14 medical oncologists, 7 radiation oncologists, 3 hematologists, 2 Nuclear Medicine physicians, 2 geneticists and 1 piscooncologist). He is the head of Radiation Oncology and Nuclear Medicine Department. He is particularly attracted by integrated approach with cancer drugs (immunotherapy, target therapy, and chemotherapy) and radiotherapy used as immunomodulating treatment in cancer treatment especially in GI cancer. He has a distinctive translational approach which wants to bring to clinical practice using biological and radiomic models. He will utilize radiomics to identify correlations between inflammation and bacterial infections in IBD and CRC as reported in the AIM3.

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AULSS 9 Scaligera	Clinical Oncology Department	Verona, Italy	Head	2023	2023
AULSS 9 Scaligera	Radiation Oncology Department	Legango (Verona), Italy	Head	2018	2023
University Hospital Ferrara  Responsabile di Struttura Semplice denominata "Gestione del DH e trattamenti con tecniche radioterapiche speciali"	Radiation Oncology Department	Ferrara, Italy	Head of Structure named "Gestione del DH e trattamenti con tecniche radioterapiche speciali"	2013	2018
University Hospital Ferrara  incarico Dirigenziale di particolare qualificazione all'interno del Dipartimento per la Diagnostica per Immagini e Medicina di Laboratorio con la dizione: "Tecniche avanzate in Radioterapia"	Radiation Oncology Department	Ferrara, Italy	Managerial position of special qualification within the Department for Diagnostic Imaging and Laboratory Medicine with the title: "Advanced Techniques in Radiotherapy."	2010	2013
University Hospital Ferrara	Radiation Oncology Department	Ferrara, Italy	Medical Doctor	2005	2010
IRCSS CRO AVIANO	Radiation Oncology Department	Aviano (Pn), Italy	Medical Doctor	2004	2005
University Hospital Ferrara	Radiation Oncology Department	Ferrara, Italy	Medical Doctor	2003	2004

#### Other awards and honors

2022 National Scientific Qualification for the positions of university professor of "Prima Fascia" in the Sector 06/11 - DIAGNOSTICA PER IMMAGINI, RADIOTERAPIA E NEURORADIOLOGIA.

2018 National Scientific Qualification for the positions of university professor of "Seconda Fascia" in the Sector 06/11 - DIAGNOSTICA PER IMMAGINI, RADIOTERAPIA E NEURORADIOLOGIA.

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 2.4 Research Collaborators n. 3

**Last Name:** Missiroli

**First Name:** Sonia

**Title:** project collaborator

**Nationality:** italiana

**Date of birth:** 18/01/1984

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 31.0

**Scopus Author Id:**37034638900

**ORCID ID:**0000-0003-4530-617X

**RESEARCH ID:**K-5769-2016

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Place of Birth:** Ravenna

*Contact address*

**Current organisation name:** University of Ferrara

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Medical Sciences

**Street:** Via Fossato di Mortara 70

**Postcode / Cedex:** 44121

**Town:** Ferrara

**Phone:**+393335775451

**Phone 2:** 0532-455806

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Ferrara, Italy	PhD	Cancer biology	2013	2016
University of Ferrara, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Cancer Biology	2006	2008
University of Ferrara, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological Sciences	2003	2006

### Personal Statement:

To better define the role of F. nucleatum-dependent inflammation in cancer progression, Dr. Missiroli will investigate the F. nucleatum-induced cross-talk between CRC and immune cells, by using co-culture models. She will evaluate the efficacy of newly synthesized NLRP3 inhibitors, as well as know autophagy inhibitors in counteracting F. nucleatum effects on cancer progression.

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Ferrara	Dept. of Medical Sciences, Section of Experimental Medicine	Ferrara, Italy	RTD A	2023	2023
University of Ferrara	Dept. of Medical Sciences, Section of Experimental Medicine	Ferrara, Italy	Post-doc	2016	2022
University of Ferrara	University of Ferrara	Ferrara, Italy	Referent for the Digital Microscopy facility Industrial Research and Technology Transfer Laboratory (LTTA) accredited by Emilia Romagna Region	2013	2023
New York University	New York University	New York, USA	Visiting researcher	2015	2015
New York University	New York University	New York, USA	Visiting researcher	2013	2013
University of Ferrara	Biochemistry and Biomolecular biology	Ferrara, Italy	PhD student	2013	2015
University of Ferrara	Department Morphology, Surgery and Experimental Medicine. Section of Pathology, Oncology and Experimental Biology	Ferrara, Italy	research fellowship	2009	2013

#### Other awards and honors

2015: Bando Giovani ricercatori University of Ferrara FONDI 5X1000

2016: Bando Giovani ricercatori University of Ferrara FONDI 5X1000

2017: Winner of the PhD thesis XXVIII Ciclo per il Dottorato in Bichimica, biologia molecolare e biotecnologie e Curriculum Biotecnologie

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
The Italian Ministry of Health	Ospedale Sant'Anna, Ferrara	2021-2024	NLRP3 inflammasome: a new potential therapeutic target for migraine treatment	Coordinator	433.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_208_7_file.pdf">https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_208_7_file.pdf</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 2.5 Research Collaborators n. 4

**Last Name:** Giorgi  
**First Name:** Carlotta

**Last name at birth:**  
**Gender:** F

**Title:** Referent for UO4  
**Nationality:** Italiana  
**Date of birth:** 09/11/1977

**Country of residence:** ITALY  
**Country of Birth:** ITALY  
**Place of Birth:** CASTIGLIONE DELLE STIVIERE

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 61.0  
**Scopus Author Id:**24390419400      **ORCID ID:**0000-0002-2494-7405      **RESEARCH ID:**K-4649-2016

### Contact address

**Current organisation name:** University of Ferrara  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Medical Sciences  
**Street:** VIA FOSSATO DI MORTARA 70  
**Postcode / Cedex:** 44123      **Town:** FERRARA  
**Phone:**+393346506338      **Phone 2:** 0532455803

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Vita-Salute University & Scientific Institute San Raffaele, Milan, Italy	PhD	Molecular Medicine, Section of Neuroscience-biotechnology	2006	2010
University of Bologna (Italy)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pharmaceutical Biotechnologies	1996	2002

### Personal Statement:

Prof. Giorgi will plan and supervise the experiments to define the role of F. nucleatum infection in the CRC progression in vitro. She will develop management strategies to ensure that all actions in the research program related to her Unit will be coordinated and that all the experiments proposed will be achieved and completed to schedule. In particular, these strategies will be devoted to i) Biological processes of F. nucleatum infection connecting NLRP3 phenomenon; ii) F. nucleatum-dependent NLRP3 activation in functioning to CRC development; iii) Correlation between F. nucleatum, inflammation, autophagy levels and resistance to treatments.

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Hawaii Cancer Center	Michele Carbone's Lab	Hawaii, Honolulu, USA	Visiting professor	2023	2023
University of Ferrara	Dept. of Medical Sciences	Ferrara, Italy	Full professor of General Pathology and group leader	2021	2023
University of Ferrara	Dept. of Medical Sciences	Ferrara, Italy	Associate Professor of General Pathology and Group Leader	2019	2020
University of Ferrara	Dept. of Experimental Medicine	Ferrara, Italy	Tenured Assistant Professor of General Pathology and Young Group Leader	2016	2018
New York University Cancer Institute	Michele Pagano's Lab	New York, USA	Visiting researcher	2016	2016
University of Ferrara, Italy	Dept. of Experimental medicine	Ferrara, Italy	Tenure Track Assistant Professor of General Pathology and Young Group Leader	2013	2016
University of Ferrara	Dept of Experimental Medicine	Ferrara, Italy	Post-doc Referent for the Digital Microscopy facility Industrial Research and Technology Transfer Laboratory (LTTA) accredited by Emilia Romagna Region	2010	2013
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA and Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Cancer Center, Boston, USA	Pierpaolo Pandolfi's Lab	New York, USA; Boston, USA	Visiting researcher	2007	2007

#### Other awards and honors

2020: Piergiorgio Data Award for Hyperbaric Oxygen Therapy (SIMSI society)

2019: Carlo Urbani Award for Medicine

2019: Bernagozzi Award for Science

2017: UICC YY Cancer Award

2017: Antonio Feltrinelli Prize for Medicine (Accademia Nazionale dei Lincei) 2017

2011: Nicolò Copernico Award for Biomedical Science

2011: Winner of 'Fornasini fellow' for young researchers (University of Ferrara)

2008: Winner of the 'PhD thesis' annual prize of the Italian Society of Cell Biology

Grant						
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	University of Ferrara	2022-2026	The inflammatory process beyond thrombotic events	Coordinator	234.000,00	<a href="https://fare.miur.it/app.php">https://fare.miur.it/app.php</a>
ERC (European Research Council)	University of Ferrara	2020-2025	Promyelocytic leukemia protein (PML) outside the tumor: a new player in the control of inflammation (St-G 2019 853057)	Coordinator	1.500.000,00	<a href="https://erc.europa.eu/homepage">https://erc.europa.eu/homepage</a>



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

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 (PRIN)	University of Ferrara	2019-2022	Cellular mechanisms of breast cancer stem cell-driven aggressiveness	Coordinator	275.000,00	<a href="https://www.miur.gov.it">https://www.miur.gov.it</a>
AIRC	University of Ferrara	2018-2022	New role of tumor-suppressor PML in the control of the inflammasome NLRP3-dependent IL-1 $\beta$ production and tumor growth	Coordinator	597.000,00	<a href="https://www.airc.it">https://www.airc.it</a>
Italian Ministry of Health	Azienda Ospedaliera-Universitaria Ferrara	2016-2019	BAP1-dependent Malignant Mesothelioma: mechanisms and early detection- GR-2013-02356747	Coordinator	376.000,00	<a href="https://www.airc.it">https://www.airc.it</a>
Cariolo Foundation	University of Ferrara	2015-2018	Dissecting the interplay between SEP1 and muscle pathophysiology	Coordinator	40.000,00	<a href="https://www.fondazionecariolo.it/en/index.html">https://www.fondazionecariolo.it/en/index.html</a>
AIRC	University of Ferrara	2013-2016	PML in the control of autophagy - My First AIRC Grant-MFAG 2012	Coordinator	240.000,00	<a href="https://www.airc.it">https://www.airc.it</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 2.6 Research Collaborators n. 5

**Last Name:** RIMESSI  
**First Name:** ALESSANDRO

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** project collaborator

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 16/03/1978

**Place of Birth:** Ferrara

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 38.0

**Scopus Author Id:**57190973922

**ORCID ID:**0000-0001-7091-5765

**RESEARCH ID:**O-3335-2019

*Contact address*

**Current organisation name:** University of Ferrara

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Medical Sciences

**Street:** Via Fossato di Mortara 70

**Postcode / Cedex:** 44121

**Town:** Ferrara

**Phone:**3402908652

**Phone 2:** 0532/455804

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Siena, Italy	PhD	Molecular Medicine	2002	2006
University of Ferrara, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pharmaceutical Science	1997	2002

### Personal Statement:

Prof. Rimessi will test the role of NLRP3 on the modulation of the inflammatory response in CRC, through the investigation of mechanisms that lead to NLRP3 activation in healthy and CRC cells in resting and undergoing F. nucleatum infection.

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Ferrara	University of Ferrara	Ferrara, Italy	Member of Directive Council of the Interdepartmental Centre of Ferrara University for Research and Innovative Therapies on Cystic Fibrosis	2019	2023
University of Ferrara	Dept. of Medical Sciences	Ferrara, Italy	Associate Professor of General Pathology	2019	2023
The Queen's Medical Center	Center for Biomedical Research	University of Hawaii, Honolulu, USA	Visiting researcher	2013	2013
University of Ferrara	University of Ferrara	Ferrara, Italy	Member of the Doctoral Program in Oncologic, Omics and Medical Sciences	2008	2023
University of Ferrara	Dept. of Medical Sciences	Ferrara, Italy	Assistant Professor of General Pathology	2008	2019
Simmons Cancer Center	Simmons Cancer Center	UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA	Post Doctoral Research Scholar	2008	2008
University of Ferrara	University of Ferrara	Ferrara, Italy	Research Fellow	2006	2007

#### Other awards and honors

2008: International Human Frontier Science Program, Fellowship

2004: winner of the Best Poster annual prize of the Italian Society Cell Biology (ABCD)2008: International Human Frontier Science Program, Fellowship

2003: Telethon Fellowship

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC foundation	University of Ferrara	2022 - 2027	Thymidylate synthase dimer disrupters induce DNA damage, halt cell growth, overcome drug resistance in colorectal cancer - Cod. IG25785	Collaborator	674.000,00	<a href="https://www.airc.it">https://www.airc.it</a> . Cod. IG25785
Italian Ministry of Education, University and Research	University of Ferrara	2022- 2027	A shape to fit the needs: how cells rearrange their organelle composition and architecture during development and stress - Prot. 2017XA5J5N	Coordinator	178.250,00	<a href="https://www.miur.gov.it">https://www.miur.gov.it</a> Prot. 2017XA5J5N
Italian Ministry of Health	Azienda Ospedaliera-Universitaria of Ferrara	2017- 2023	Analysis of the modulation of the MCU complex expression and activity in stomach and colorectal cancers	Coordinator	367.830,00	<a href="https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_5_file.pdf">https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_5_file.pdf</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	Azienda Ospedaliera-Universitaria of Ferrara	2014 - 2017	A combination of miR501-5p and mTOR as molecular markers for the prognosis of renal carcinomas - GR-2011-02346964	Coordinator	108.100,00	<a href="https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3878_listaFile_itemName_23_file.pdf">https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3878_listaFile_itemName_23_file.pdf</a>
Italian Ministry of Health	Azienda Ospedaliero-Universitaria of Ferrara	2011-2015	Exploiting oncogene addiction and premature senescence to design novel therapeutic strategies for the treatment of cancer - GR-2009-1594541	Coordinator	427.130,00	<a href="https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_63_listaFile_itemName_0_file.pdf">https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_63_listaFile_itemName_0_file.pdf</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

**Last Name:** Quagliariello

**First Name:** Vincenzo

**Last name at birth:** Quagliariello

**Gender:** M

**Title:** Referent for UO3

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 24/05/1986

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Place of Birth:** Napoli

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

**Scopus Author Id:**55615272800

**ORCID ID:**0000-0002-4557-5401

**RESEARCH ID:**A-8537-2019

*Contact address*

**Current organisation name:** Istituto Nazionale Tumori- IRCCS Fondazione Pascale

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Division of Cardiology

**Street:** Via Mariano Semmola

**Postcode / Cedex:** 80126

**Phone:**+393317767430

**Town:** Napoli

**Phone 2:**



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Italy	Specialization / Specializzazione	Specializing in clinical pathology and clinical biochemistry	2020	2023
Università degli Studi di Napoli, "Federico II", Italy	Specialization / Specializzazione	University specialization course in "Food Hygiene, Nutrition and Wellness". Clinical nutrition and nutritional techniques for the achievement of well-being and for the prevention and treatment of the Metabolic Syndrome as risk factor for cancer and cardiovascular diseases	2015	2015
Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Italy	PhD	cellular and preclinical research in the field of pharmaceutical nanotechnologies, drug delivery and studies of chemoresistance pathways in prostate, breast, thyroid and colorectal cancer; biochemical studies on the side effects of anticancer drugs. Biotechnological studies supporting surgical techniques; Synthesis of pharmaceutical formulations for reducing the side effects of anticancer drugs; Molecular pathways involved in chemoresistance and cardiotoxicity	2011	2014
Università degli studi di Napoli, "Federico II", Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biological Sciences. Physiopathological and biochemical studies of hormone responsive cancer and the main side effects of anticancer drugs	2008	2010

#### Personal Statement:

Dr V. Quagliariello is a Biologist, specializing in nutrition in cancer disease and their correlation with microbiota. He will perform biochemical evaluations of anticancer-drug induced toxicity in cellular models of chronic bowel inflammation and colon cancer. He will test the effects of F. nucleatum on the modulation of anticancer effects of platin-based therapies or immune checkpoint inhibitors (ICIs) or VEGF/EGFR blocking agents in human colon cancer cell lines.

#### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

<b>Positions</b>					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Nazionale Tumori-IRCCS- Fondazione G. Pascale of Naples	Division of Cardiology	Napoli, Italy	Fixed-term researcher ( DS-6) with clinical and preclinical studies in the field of cardioncology and nutrition applied to cancer patients.	2020	2023
Istituto Nazionale Tumori-IRCCS- Fondazione G. Pascale of Naples	Division of Cardiology	Napoli, Italy	Researcher with preclinical and clinical studies on the physiopathological aspects of cancer (cancer microenvironment), pharmaceutical nanotechnologies for cancer therapy and studies on cardiotoxicity induced by chemotherapy and immunotherapy	2012	2019
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli	Dept. L.240 / 2010 CARDIO-THORACIC AND RESPIRATORY SCIENCES	Napoli, Italy	Research fellow	2017	2018
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"	Dept. L.240 / 2010 CARDIO-THORACIC AND RESPIRATORY SCIENCES	Napoli, Italy	Training contract with grant for the participation in the PROJECT FOR TRAINING IN THE FIELD OF DESIGN, DEVELOPMENT AND PRODUCTION OF FUNCTIONAL AND ENRICHED FOODS, as part of the P.O.N. "Research & Competitiveness" 2007-2013 for the Convergence Regions. Professional profile "Technologist in the field of design, development and production of functional and / or enriched foods"	2016	2017
Università degli studi di Napoli "Federico II"	Department of Clinical Medicine and Surgery	Napoli, Italy	Professor at the University Master in "clinical nutrition management" with lessons on the pathophysiology and nutrition in the field of the metabolic syndrome and cancer diseases	2016	2016
Università della Campania "Luigi Vanvitelli"	Dept. L.240 / 2010 ANESTHESIOLOGICAL, SURGICAL AND EMERGENCY SCIENCES	Napoli, Italy	Research Fellow	2015	2016
Università degli Studi del Sannio	Faculty of Medicine and Surgery	Benevento, Italy	University Professor, 2nd Level University Master in Environment and Cancer (II edition)	2013	2014

### Other awards and honors

Winner of a grant as Finalist in the Young Investigator Award - Basic Science and Translational Science, of European Society of Cardiology ( ESC) during the international congress "Heart Failure 2019" in Athens with the oral presentation based on the first topic of this project, titled " Empagliflozin has cardioprotective and anti-inflammatory effects in mice during doxorubicin treatment"



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

**Project Code:** PNRR-MCNT1-2023-12378355 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari

**Applicant Institution:** Sicilia **Applicant/PI Coordinator:** Berretta Massimiliano

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

**Last Name:** Mantoan

**First Name:** Beatrice

**Last name at birth:** Mantoan

**Gender:** F

**Title:** project collaborator

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 18/08/1992

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Place of Birth:** Arzignano

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 3.0

**Scopus Author Id:**57218250858

**ORCID ID:**0009-0001-3158-6425

**RESEARCH ID:**DFJ-6070-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** AULSS 9 Scaligera

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Clinical Oncology

**Street:** Via Bellini

**Postcode / Cedex:** 36040

**Town:** Brendola

**Phone:**+393474335591

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
POLIS Accademy Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Enabling course. Course in Management of Healthcare Company	2022	2022
University of Padua, Italy	Specialization / Specializzazione	Master II level <sub>2</sub> in Directorate of Health Professions	2019	2020
LIUC University (Varese), Italy	Specialization / Specializzazione	Master I level in Management and Coordination Functions for the Health Professions	2017	2018
University of Padua, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Sciences of health professions diagnostic techniques	2015	2015
University of Verona, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	medical radiology techniques for imaging and radiotherapy	2011	2014

### Personal Statement:

Dr. Mantoan is manager of radiographers, particularly interested in translational researching.

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Ulss9 Scaligera, Verona (Italy)	Health professions directorate	Verona, Italy	Health Professions Manager	2020	2023
Sacro Cuore Don Calabria Negrar Hospital, Verona (Italia)	Radioterapy	Negrar di Valpolicella (Verona), Italy	Coordinator	2020	2020
Sacro Cuore Don Calabria Negrar Hospital, Verona (Italia)	Radiology	Negrar di Valpolicella (Verona), Italy	Medical radiology technician	2015	2020

#### Other awards and honors

-

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

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

**Last Name:** Morciano  
**First Name:** Giampaolo

**Last name at birth:**  
**Gender:** M

**Title:** Project collaborator

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italia

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 04/04/1987

**Place of Birth:** Tricase

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 25.0

**Scopus Author Id:**57194437455

**ORCID ID:**0000-0002-5355-0845

**RESEARCH ID:**AAB-8262-2019

*Contact address*

**Current organisation name:** Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina.

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina

**Street:** Via Fossato di Mortara 70

**Postcode / Cedex:** 44121

**Town:** Ferrara

**Phone:**+393450394853

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Ferrara	PhD	Biochemistry, Molecular Biology and Biotechnology	2013	2015
University of Ferrara	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biomolecular & Cellular Sciences	2011	2012
University of Ferrara	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biomolecular and cellular Sciences	2007	2010

### Personal Statement:

Dr. Morciano published 55 papers in peer-reviewed journals (24 as first author and 7 as corresponding) and 6 abstracts published on European Journal of Cancer (2016, vol. 61, p. 171), Vascular Pharmacology (2018, 103-105:47), Journal of Molecular and Cellular Cardiology (2018, vol. 120, p. 2), European Journal of Clinical Investigation (2018, vol. 48, p. 26), ESMO open (2018, vol. 3, p. 112-113), European Journal of Clinic Investigation (2021, 20:51). He is an inventor of three patents in the pharmacological treatment of diseases and associate editor in several peer-review Journals.

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Ferrara	Dept. medical Sciences	Dept. medical Sciences, Italy	Senior Researcher	2021	2023
GVM Care & Research, Translational Research Center,	Translational Research Center,	Cotignola (RA), Italy	Senior Researcher at Maria Cecilia Hospital,	2018	2021
University of Ferrara	Dept. medical Sciences	Ferrara, Italy	Research fellow	2016	2018
University of Hawaii	University of Hawaii	USA	Visiting Scientist	2016	2017
University of Ferrara (FE),	Dept. medical Sciences	Ferrara, Italy	PhD student	2013	2015

#### 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
CARISBO_2019	University of Ferrara	2020	"Modulazione del PTPC come terapia per le malattie cardiovascolari di grande impatto in Emilia-Romagna,"	Collaborator	17.000,00	-
Italian Ministry of Health 2018	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	2019-2022	GR-2018-12367114	Collaborator	345.000,00	-
Call Track COVID19 $\zeta$ Area Science Park Trieste at Centre of Translational Research	University of Ferrara	2020	$\zeta$ Meccanismi genetico/molecolari di autofagia nell'infezione da Covid-19 $\zeta$ ,	Coordinator	60.000,00	-
Bayer Pharma AG	University of Ferrara	2016-2017	Grant "drug Discovery"	Coordinator	25.000,00	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

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

**Last Name:** RUSSOTTO

**First Name:** YLENIA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Project collaborator

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 20/11/1989

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 4.0

**Scopus Author Id:**57418767900

**ORCID ID:**0000-0001-9514-133X

**RESEARCH ID:**HGA-7396-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina.

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina

**Street:** Via Consolare Valeria,1

**Postcode / Cedex:** 98100

**Phone:**+393335866680

**Town:** Messina

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina	Specialization / Specializzazione	Infection diseases	2021	2023
University of Catania	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2012	2018

### Personal Statement:

In January 2021 I was admitted as a resident in the department of Infectious Diseases Unit, University of Messina, currently in my third year.

From the first year I was mainly involved in the ward of Infectious Diseases and clinical practice, regarding microbiological agents and cancers. I have been involved in research regarding viruses and viruses-related cancers and I am currently working as main resident in the follow-up for chronically infected patients (HIV and others) in the Infectious Diseases Unit of "Gaetano martino" hospital, in Messina. My main topic in publications regards viruses, microbiological agents and cancers.

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
-	-	-	-	0	0

**Other awards and honors**

-

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Missiroli Sonia	Novel Aryl Sulfonamide Derivatives as NLRP3 Inflammasome Inhibitors for the Potential Treatment of Cancer	Article	5223-5241	66	2023	10.1021/acs.jmedchem.3c00175	36972104	0	F
Missiroli Sonia	PML at mitochondria-associated membranes governs a trimeric complex with NLRP3 and P2X7R that modulates the tumor immune microenvironment	Article	429-441	30	2023	10.1038/s41418-022-01095-9	36450825	1	F
fiorica francesco	Inflammatory Microenvironment in Early Non-Small Cell Lung Cancer: Exploring the Predictive Value of Radiomics	Article	NOT_FO UND	14	2022	10.3390/cancers14143335	35884397	1	C
fiorica francesco	Beyond abscopal effect: A meta-analysis of immune checkpoint inhibitors and radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer	Article	NOT_FO UND	13	2021	10.3390/cancers13102352	NOT_FOUND	10	F
Missiroli Sonia	Understanding the role of autophagy in cancer formation and progression is a real opportunity to treat and cure human cancers	Review	NOT_FO UND	13	2021	10.3390/cancers13225622	NOT_FOUND	11	O
Missiroli Sonia	Targeting the nlrp3 inflammasome as a new therapeutic option for overcoming cancer	Review	NOT_FO UND	13	2021	10.3390/cancers13102297	NOT_FOUND	21	F
Quagliariello Vincenzo	The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin	Article	NOT_FO UND	20	2021	10.1186/s12933-021-01346-y	34301253	85	F
RIMESSI ALESSANDRO	Pharmacological modulation of mitochondrial calcium uniporter controls lung inflammation in cystic fibrosis	Article	NOT_FO UND	6	2020	10.1126/sciadv.aax9093	32494695	34	F
Giorgi Carlotta	Asbestos induces mesothelial cell transformation via HMGB1-driven autophagy	Article	25543-25552	117	2020	10.1073/pnas.2007622117	32999071	35	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Morciano Giampaolo	STAT3 localizes to the ER, acting as a gatekeeper for ER-mitochondrion Ca <sup>2+</sup> fluxes and apoptotic responses	Article	932-942	26	2019	10.1038/s41418-018-0171-y	30042492	72	F
Morciano Giampaolo	Constitutive IP <sup>3</sup> signaling underlies the sensitivity of B-cell cancers to the Bcl-2/IP <sup>3</sup> receptor disruptor BIRD-2	Article	531-547	26	2019	10.1038/s41418-018-0142-3	29899382	60	O
Quagliariello Vincenzo	Cardioprotective effects of nanoemulsions loaded with anti-inflammatory nutraceuticals against doxorubicin-induced cardiotoxicity	Article	NOT_FO UND	10	2018	10.3390/nu10091304	30223482	59	F
Missiroli Sonia	Mitochondria-associated membranes (MAMs) and inflammation	Review	NOT_FO UND	9	2018	10.1038/s41419-017-0027-2	29491386	141	F
RIMESSI ALESSANDRO	PLCB3 loss of function reduces Pseudomonas aeruginosa-dependent IL-8 release in cystic fibrosis	Article	428-436	59	2018	10.1165/rcmb.2017-0267OC	29668297	12	F
Giorgi Carlotta	BAP1 regulates IP3R3-mediated Ca <sup>2+</sup> flux to mitochondria suppressing cell transformation	Article	549-553	546	2017	10.1038/nature22798	28614305	251	O
Giorgi Carlotta	PTEN counteracts FBXL2 to promote IP3R3- and Ca <sup>2+</sup> -mediated apoptosis limiting tumour growth	Article	554-558	546	2017	10.1038/nature22965	28614300	161	F
Giorgi Carlotta	PML at Mitochondria-Associated Membranes Is Critical for the Repression of Autophagy and Cancer Development	Article	2415-2427	16	2016	10.1016/j.celrep.2016.07.082	27545895	106	L
RIMESSI ALESSANDRO	Transient receptor potential ankyrin 1 channels modulate inflammatory response in respiratory cells from patients with cystic fibrosis	Article	645-656	55	2016	10.1165/rcmb.2016-0089OC	27281024	29	O
Morciano Giampaolo	The metabolic co-regulator PGC1 $\beta$ suppresses prostate cancer metastasis	Article	645-656	18	2016	10.1038/ncb3357	27214280	150	O
Quagliariello Vincenzo	Curcumin bioavailability from oil in water nano-emulsions: In vitro and in vivo study on the dimensional, compositional and interactional dependence	Article	88-100	233	2016	10.1016/j.jconrel.2016.05.004	27155364	104	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
RIMESSI ALESSANDRO	Mitochondrial Ca <sup>2+</sup> -dependent NLRP3 activation exacerbates the Pseudomonas aeruginosa-driven inflammatory response in cystic fibrosis	Article	NOT_FO UND	6	2015	10.1038/ncomms7201	25648527	110	F
RIMESSI ALESSANDRO	H-Ras-driven tumoral maintenance is sustained through caveolin-1-dependent alterations in calcium signaling	Article	2329-2340	33	2014	10.1038/onc.2013.192	23728347	55	F
Giorgi Carlotta	PML regulates apoptosis at endoplasmic reticulum by modulating calcium release	Article	1247-1251	330	2010	10.1126/science.1189157	21030605	325	F
fiorica francesco	Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis	Article	925-930	53	2004	10.1136/gut.2003.025080	15194636	494	F
fiorica francesco	Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis	Article	1008-1015	284	2000	10.1001/jama.284.8.1008	10944647	670	O

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

\*\* Autocertificated

### 3 - Ethics

<b>1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES</b>	
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
<b>2. HUMANS</b>	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	No
<b>3. HUMAN CELLS / TISSUES</b>	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
<b>4. PERSONAL DATA</b>	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	Yes



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU



<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

<b>5. ANIMALS</b>	
Does your research involve animals?	No
<b>6. ENVIRONMENT &amp; HEALTH and SAFETY</b>	
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
<b>7. DUAL USE</b>	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
<b>8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS</b>	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
<b>9. MISUSE</b>	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
<b>10. OTHER ETHICS ISSUES</b>	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

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

## 4 - Call-specific questions

<b>Eligibility</b>	
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"/>

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> <b>NextGenerationEU</b>
<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

<b>Data-Related Questions and Data Protection</b> (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

The intestinal microbiota has a significant impact on health but can also contribute to disease by altering bacterial populations. The presence of *F. nucleatum* in CRC patients is associated with poorer survival rates and chemoresistance mediated by the activation of autophagy. Moreover, *F. nucleatum* triggers the NLRP3 inflammasome activation. We aim to investigate the relevance of *F. nucleatum* infection in IBD evolution and CRC progression by linking its mediated dysbiosis that regulates chronic inflammation with its resistance to therapy induced through an autophagic-dependent way. Furthermore, the radiomic features associated with inflammatory events will be defined to accurately distinguish between cancerous and noncancerous colon tissue. This research aims to better stratify patients, treatments based on their inflammatory environment, to predict the CRC onset and to reduce the incidence of advanced-stage cancers thus significantly contributing to CRC prevention efforts.

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

Inflammatory bowel disease (IBD) and colorectal cancer (CRC) are the most common disorders of men and women in most countries (Fatemi et al, 2015). CRC is a complex community of genomically altered cancer cells, non-neoplastic cells, and a diverse collection of microorganisms that may contribute to carcinogenesis; however, the role of the microbiota is the least well-understood. The intestinal microbes appear to play a crucial role in digestive function and health (Zitvogel et al, 2017). Only a restricted set of bacterial populations have been identified in the human body, most species remain unknown and there is no data on how dysbiosis, if any, may occur in IBD and CRC patients.

*F. nucleatum* a Gram-negative anaerobic bacterium, is an oral mycobiont associated with the development of periodontitis.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355</p>	<p><b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Sicilia</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano</p>

Highly abundant *F. nucleatum* has been also detected in CRC where it is associated with poorer survival and induction of resistance to chemotherapy (Kostic et al,2012; Castellarin et al, 2012). *F. nucleatum* stimulates inflammation in gut mucosa, and in murine macrophage promoting NLRP3 inflammasome activation and IL-1 $\beta$  secretion (Strauss et al, 2011, Taxman et al, 2012). In our preliminary data we set up a very sensitive RT-PCR procedure to identify the presence of *F. nucleatum* in 90 paraffin-embedded CRC samples. 91.7 percent of these samples resulted in positive results for *F. nucleatum*, and 20.8% of these showed a mutated allele in the KRAS gene Figure 1.

### Description and distribution of activities of each operating unit

OU1 SSN- MESSINA Prof. M. Berretta is an Oncologist specializing in gastrointestinal cancers and infectious agents and cancer studies. He will be responsible for developing AIM2, specifically focusing on patient recruitment as reported in the AIM2. Prof. C. Crisafulli is a genetist, her research activity concerns multifactorial genetic diseases and pharmacogenetic aspects, also through bioinformatics and machine learning tools.

OU2 IRCCS PASCALE- NAPOLI- Prof. Quagliarello is specialized nutritionist. His involvement aims to perform biochemical evaluations of anticancer-drug induced resistance in cellular and preclinical models of chronic bowel inflammation and colon cancer as reported in AIM1.

OU3- SSN-LEGNAGO Prof. F. Fiorica is a radiologist, he will utilize radiomics to identify correlations between CRC, inflammation, and bacterial infections as reported in the AIM3.

OU4 Uni-FE Prof. C. Giorgi has an established international recognition in the field of inflammation, in different physio-pathological conditions, including cancer. She discovered the molecular mechanism through which the NLRP3 inflammasome is activated at MAMs, highlighting these compartments as important hubs for the release of inflammatory signals. In addition, she recently contributed to the development of novel aryl sulfonamide derivatives as NLRP3 inflammasome inhibitors. Prof. A. Rimessi gained international recognition in the field of mitochondria-related signals and inflammasome upon bacterial infections. He has a strong and long-term background as well as expertise and facilities in molecular and cell biology, digital imaging, and biochemistry to study the intercellular and intracellular signal transduction in different pathological contexts, including cancer. Dr. S. Missiroli, is a RTD-A at the University of Ferrara, her research focuses on the study of cellular and molecular pathways related to the mechanisms of NLRP3 inflammasome. The expertise of this unit will be exploited to perform the in vitro activation of inflammation and cell transformation upon *F. nucleatum* infection in colon cells and colon cells at different stages of cancer development. NLRP3 inhibitors will be used to evaluate the effect on cell transformation as reported in the AIM1.

## 5.4 Specific Aims and Experimental Design

### Specific aim 1

The crosstalk between microbiota and CRC could be the key to the discovery of new diagnostic/prognostic biomarkers. Therefore, the identification of novel mechanisms represents a promising approach for the identification of cancer therapy. Firstly, we plan to characterize in vitro the relevance of *F. nucleatum* infection in NLRP3 inflammasome activation, autophagy induction and CRC development and progression.

We will use epithelial cells, macrophages, normal colon cells and colon cancer cells. We will infect these cell lines with *F. nucleatum* and we will evaluate the amount of the bacterium and the IL-1 $\beta$  release. We will define which cells are responsible for NLRP3 inflammasome activation and if this is correlated to the amount of *F. nucleatum*.

Then, we will evaluate several cellular parameters through various assays, including cell proliferation, wound healing, cell migration, and invasion. We will define if the infection with the bacterium influences cell proliferation and invasion and thus tumor progression. Moreover, we will treat cancer cell lines with *F. nucleatum* in combination with chemotherapics (5-FU and oxaliplatin) and we will evaluate autophagy, apoptosis and cell resistance. We will define if infection with bacterium affects autophagy and NLRP3 inflammasome activation and thus cancer cell resistance to chemotherapy. We also plan to evaluate the efficacy of newly synthesized NLRP3 inhibitors (Albanese et al, 2023) and autophagy inhibitors in counteracting *F. nucleatum* effects. We will use the inhibitors at different concentrations and time points in combination with



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

F. nucleatum infection to delineate if NLRP3 inflammasome inhibition or autophagy blocked could be a possible target for clinical strategy. In addition, to verify if the effect of NLRP3 activation is related to immune cells, we will establish a co-culture model. Macrophages will be cultured into removable inserts on the top of a plate, infected with F. nucleatum and treated with chemotherapies in combination with NLRP3 or autophagy inhibitors and incubated with colon cells (normal or tumoral) seeded on the bottom of the plate separated by a porous membrane that allows free exchange of cytokines. The viability and cell growth of colon target cells will be analyzed with colorimetric assays in the presence or absence of specific NLRP3 inhibitors.

Finally, we will perform biochemical evaluations of anticancer-drug induced resistance in cellular and preclinical models of chronic bowel inflammation and colon cancer. We will test the effects of microbiota-derived bioactives, like small chain fatty acids, on the enhancement of platinum-based therapies or immune checkpoint inhibitors (ICIs) or VEGF/EGFR blocking anticancer agent effects in human colon cancer cell lines. On the other hand, we will test the resistance effects of microbiota-derived bioactive molecules against anticancer-drugs and will collaborate with OU1 and OU4 to clarify the main biochemical pathways of anti-inflammatory, autophagy involved in the anticancer-drug resistance.

### Specific aim 2

This aim is to define the association of F. nucleatum with chronic inflammatory bowel disease and colorectal carcinomas. In a prospective study, we will enroll individuals in health, with IBD, with early CRC, with local advanced CRC and metastatic CRC (20 subjects for arms).

From each patient, we will collect fecal microbiome samples and blood samples. From fecal microbiome samples, we will screen for the presence of F. nucleatum, from blood we will check pro-inflammatory cytokines released, such as IL-1 $\beta$  and IL-18 as a readout of NLRP3 inflammasome activation. From CRC patients a tumor sample will be frozen and stocked for biochemical analyses, while another part will be used to extract RNA.

We will define if i) the abundance of bacteria can be related to NLRP3 inflammasome activation; ii) if F. nucleatum infection can be associated with disease progression and iii) how this bacterium modulates autophagy. These findings will be of clinical importance, revealing F. nucleatum-related biomarkers as informative with respect to IBD, CRC presence or CRC risk and will be associated for screening purposes. Finally we will define if the presence of F. nucleatum would be useful to screen early-stage lesions and if it is related to tumor progression.

### Specific aim 3

Chronic inflammation has long been associated with CRC and seems to correlate to a poor prognosis. Nowadays, there is an urgent need to distinguish between the diagnosis and treatment for each patient. In this regard, we will develop a database of CT imaging scans used for medical purposes, such as monitoring the progress of IBD or staging CRC, in order to identify specific inflammatory features that are indicative of immune system interactions through radiomic analysis.

We will evaluate the diagnostic CT of the abdomen pelvis of patients pairing with histological information and F. nucleatum levels. Imaging Texture Analysis (ITA), a novel approach to imaging, based on the analysis of the distribution of the pixels and voxels composing the medical imaging, will be applied on the images depicting the gut in order to identify radiological features that could reflect a different human behavior prone to develop IBD or CRC. A polygonal ROI will be drawn around the disease using a semi-automated segmentation tool, in order to obtain the lesional ITA metrics values. The same will be done on a normal section of bowel. In patients who underwent surgical intervention a detailed study will be carried out. A statistical analysis will be performed to evaluate differences in distribution between ITA metrics values obtained from malignant and benign colon, in order to assess the diagnostic power of ITA in IBD and CRC. A further statistical analysis will evaluate the differences in distribution of ITA metrics recorded in different patients, stratified based on their physio-pathological characteristics, in order to assess the diagnostic power of ITA in identifying differences in background inflammation.

We aim to set up proper correlation between quantitative images, obtained through CT, histology, F. nucleatum expression and inflammation to predict a disease environment in hosts that display different levels of inflammation in patients.

In the era of personalized medicine, tailored therapy is mandatory for outcome improvement and treatment tolerance. The



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

aim of our research is to demonstrate the potential of radiomics for the identification of specific prognostic imaging phenotypes in IBD and CRC patients. In order to uncover the relationship between quantitative image features and physio-pathological data, this clinical translational research will focus on radiological biomarkers related with tumor/host interaction and TME. The potential role of these findings could guide colon treatment strategies and improve patient management.

### Experimental design aim 1

ED 1.1: Effect of *F. nucleatum* infection on NLRP3 inflammasome activation

We will infect macrophages or epithelial cells and CRC cells with *F.nucleatum* and analyze the NLRP3 activation by ELISA and immunoblot assays (Missiroli et al., 2023). We will also try to correlate the type and dose of *F.nucleatum* in the NLRP3 activation. We will use three species of bacteria at different doses and we will infect specific cell types sensitive to inflammatory stimuli to assess the correlation between the bacterial amount and induction of NLRP3-dependent inflammatory responses.

ED 1.2: Effect of *F. nucleatum*-mediated inflammation on malignant transformation process

In order to assess a possible correlation between an inflammatory status induced by *F. nucleatum* and pre-cancerous lesion into intestinal epithelium, we will establish a co-culture model. Macrophages, as primary releasing cells (or another cellular model possibly identified in ED 1.1 capable of inducing an inflammatory response), will be seeded into a removable insert and activated with different amounts or species of *F. nucleatum* (as identified in ED 1.1). On the bottom of the plate, we will place epithelial cells: possible  $\zeta$ target cells $\zeta$  whose function could be altered by an inflammatory response. Analysis of cell proliferation, autophagy induction and metabolism of epithelial cells will be performed as well as foci forming assays.

ED 1.3: Effect of NLRP3-mediated and *F. nucleatum*-dependent inflammation on CRC progression and aggressiveness

To ascertain whether a sustained inflammatory response mediated by altered microbial colonization may favor tumor progression, we will evaluate the direct effect of inflammatory cytokines released by macrophages on cancer cells. The proliferation, migration and invasion of different types of CRC cells cultured alone in the presence of *F. nucleatum* or in co-culture with macrophages or other cells that trigger NLRP3 activation following infection with *F.nucleatum*, will be evaluated.

ED 1.4: Induction of chemoresistance mediated by *F.nucleatum*

To explore the role of *F. nucleatum* in mediating chemoresistance possible through the induction of an inflammatory response and autophagy modulation, we will treat primary or metastatic colon cancer cells with different anticancer drugs. CRC cell lines as well as primary CRC cells isolated from patients $\zeta$  tumor tissues will be used as models. We will verify the cytotoxic effects of a panel of anti-cancer drugs (including platinum-based therapies, immune checkpoint inhibitors (ICIs) or VEGF/EGFR blocking drugs) on those cells. Cell viability, cell death, and metabolism of the cell models will be evaluated during different concentrations of drug exposure in the presence or absence of the bacterium *F. nucleatum*. Subsequently, we will co-culture macrophages on the top and CRC cells on the bottom, and analyze the effect of anticancer-drugs in combination with *F.nucleatum*, to discriminate the effect mediated by inflammation. Mechanisms of chemo and immune resistance will be analyzed in cytoplasm extracts of colon cancer cells at the end of treatments through quantification of Myd-88 (myddosome), NLRP3 inflammasome, and other several cytokines/growth factors (IL-1a, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL17-a, IFN-a, TNF-a, G-CSF, GM-CSF).

ED 1.5: Evaluation of NLRP3 and autophagy modulators on limiting CRC development and progression and/or rescuing the effectiveness of chemotherapy treatments. To investigate the molecular mechanisms involving *F. nucleatum* in the development of NLRP3-mediated and autophagy-dependent chronic inflammatory environments, we will use modulators specifically targeting these pathways. The effect of newly synthesized NLRP3 inhibitors (Albanese et al, 2023) and autophagy inhibitors (such as CQ), at different concentrations and time points, will be evaluated in counteracting *F. nucleatum* consequences in in vitro models of transformation, CRC progression, and chemoresistance.

### Experimental design aim 2

ED 2.1: Enrollment of patients (healthy, IBD, and CRC)

Population: Patients of any ethnicity who are at least 18 years old with a diagnosis of IBD and CRC not previously treated,



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

are eligible to participate. Inclusion criteria: i) Subject must be over 18 years old; ii) Healthy subject (control group) (50); iii) Subject affected by IBD (50 pts); iv) Subject affected by CRC (50 pts); v) Subject has signed informed consent. Exclusion criteria: i) Subjects previously treated for IBD and CRC; ii) Previous exposure to antibiotic therapy and/or corticosteroid treatments (4 months before the enrolment); iii) Life expectancy estimated to be less than three months for CRC subjects; iv) Subjects with a previous diagnosis of cancer; v) Unwilling to take part; vi) Subject is, in the opinion of the Investigator, not suitable to participate in the study.

Patient recruitment and inclusion: Subjects undergoing a pan-colonoscopy at the Endoscopy Digestive Unit of the Policlinico Universitario G. Martino of Messina for the following indications a) screening with or without a positive fecal occult blood test; b) suspicious of IBD; c) suspicious of CRC. Normal tissues and tumor tissue, where present, and biological fluids will be collected from all patients. Recruiting physicians will determine whether a subject is eligible for participation and note all subjects, including their age and confirmed diagnosis (IBD or CRC). A total of 150 subjects will be enrolled from a population (target population) with a diagnosis of IBD and CRC and Healthy subjects.

#### ED 2.2: Collection and storage of patient samples

One week before the colonoscopy, fecal samples will be collected from all patients and stored at +4°C. For each patient, a colon biopsy will be performed through a colonoscopy. In collaboration with Pathological Anatomy Unit, tissue samples will be divided into parts: a part will be fixed in 4% PFA and kept at 4°C for IHC analysis; another part will be processed for chemosensitivity analysis (AIM1 ED 1.4) and sent to the IRCCS Pascale and another part of the specimen will be stored at -80 °C for any biochemical analysis. Colon and fecal samples will be sent to the Division of Microbiology of the University of Messina for the research of *F. nucleatum* and the complete characterization of the intestinal microbiota. Venous blood samples will be gathered from patients to obtain plasma and serum. All samples will be stored at - 80°C and subsequently sent to the University of Ferrara to analyze cytokines and systemic growth factors through the ELLA platform. Patients with a confirmed diagnosis of CRC will undergo CT staging. CT images will be performed at time 0 and then every 3 to 6 months depending on the stage of the disease. The acquisition of CT images will be performed with a standardized protocol. The CT images will be shared with the UO2 AULSS 9 Scaligera for the radiomic analysis.



#### ED 2.3: Analysis of patient samples

The colon sample tissue of the subjects will be analyzed for the following information: a) confirmation of diagnosis: healthy tissue versus IBD versus colorectal cancer; b) the analysis of microbiome profile; c) prognostic factors in subjects with IBD and CRC and according to microbiome profile; d) role of the *F.nucleatum* as prognostic factor in IBD and CRC; e) *F.nucleatum* as a key role in the pharmaco-resistant process in the treatment of CRC. IHC analysis from paraffin-embedded sections against pro-inflammatory cytokines and novel biomarkers of cancer risk and prognosis will be performed. These data will be matched with the data obtained from the biological analyses performed by UO3 (IRCCS Pascale) and UO4 (UNIFE) to define an inflammatory profile for each patient. Moreover, correlative analyses will be conducted to relate the bacterial amount and species to i) the clinical characteristics of enrolled patients, ii) the patient inflammatory status, and iii) the possible chemoresistance developed by some of them.

### Experimental design aim 3

#### ED 3.1 Identification of specific radiomic features for CRC

Radiomic data provides information about tumor biology and features that may reflect temporal and spatial heterogeneity, which are key determinants of tumor behavior and resistance to therapy. In this study, we will utilize a virtual biopsy technique. Firstly, we will extrapolate a predictive model for the presence or absence of chronic inflammation using retrospective series and clinical outcomes. Patients will be stratified into different risk groups based on TNM staging and histology. Time-to-event analysis will be applied to identify patients with varying risks despite having the same histology and clinical features. Overall survival and disease-free survival will be analyzed using a time-to-event analysis approach. To assess data heterogeneity, we will evaluate the similarity of study design and inclusion criteria to clinical practice. CT abdomen images will be manually exported and stored in a dedicated PACS in AULSS 9. To ensure consistency in sampled volume for radiomic feature extraction, we will employ a "virtual biopsy" technique by drawing sampling spheres with a fixed diameter of 0.5 cm. Each cancer volume will have a sphere centered on the core of the lesion, and two

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355</p>	<p><b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Sicilia</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano</p>

additional spheres will be placed on the tumor perimeter using different 3D contouring approaches to analyze the tumor burden and peritumoral region. Spheres will be drawn on the axial and coronal plane of the slice showing the largest lesional diameter, respectively (Perrone et al., 2022). Spheres of the same diameter will also be placed in three regions of the colon to explore the inflammation status of the colon. From each delineated volume of interest (VOI), a wide range of radiomic features will be extracted, including morphological features, intensity-based statistical features, intensity histogram features, texture matrix-based features with IBSI-consistent implementation, different feature aggregation methods, and high-order statistical features. The MIM and Pinnacle software will be used for the segmentation of CRC lesions (virtual biopsy) and the colon at three points: near the ileocecal valve, transverse colon (middle point), and descending colon before the sigmoid. Radiomic features will be extracted using Life X 7.14 software.

### ED 3.2 Analysis of the radiomic features in CRC patients enrolled by UO1

The robustness of CRC features identified in ED 3.1 will be evaluated by analyzing those features from the CT images of cancer patients recruited by UO1. All patient CT images (stadiation, abdominal CT, and follow-up CT) will be transferred from Messina, stored in a dedicated PACS in AULSS 9, and then analyzed following the methods identified in ED 3.1.

### ED 3.3 Correlation of radiomic features with F.nucleatum amount and NLRP3-dependent inflammation

If a relationship between the amount of F. nucleatum, NLRP3-dependent inflammation, and the clinical characteristics of the patients will be demonstrated, the same relationship will be then evaluated using radiomics.

#### Picture to support preliminary data

Figures.pdf

#### Hypothesis and significance

F. nucleatum is a key member of colorectal cancer-associated bacteria and increasing evidence has shown that F. nucleatum is prevalent in CRC. When compared to healthy controls, F. nucleatum has a greater overall abundance or presence rate in the fecal microbiota of CRC patients (Amitay et al, 2017). Moreover, F. nucleatum infection in CRC reprograms the TME to sustain the immune tolerance that promotes tumor growth and spread, leading to a defective response to therapy and multidrug resistance. However, the role and the exact mechanism of F. nucleatum, especially in the initial stage of CRC and in CRC exacerbation remain unknown. Therefore, the aim of this project is to unravel the communication between the microbiota-CRC interaction, defining a possible role for F. Nucleatum.

F. nucleatum interacts with CRC immune microenvironment, inducing macrophages to M2 polarization by activating TLR4/IL6/p-STAT3/c-Myc and NFKB/S100A9 signals (Lee et al, 2021). Moreover, lipopolysaccharide of F. nucleatum significantly increased the secretion of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, and PGE2 in macrophages (Guo et al, 2020). Therefore, we speculate that the influence of F. nucleatum on the polarization of macrophages depends on the microenvironment, where the macrophages are located.

Our hypothesis is that the infection with F. Nucleatum provides an exacerbated inflammatory response via NLRP3 inflammasome or excessive autophagy that influences the microbiota environment and favors CRC initiation and progression.

In terms of disease control strategies, we aim to use newly synthesized NLRP3 inhibitors or autophagy blockers, to reverse the harmful effects of F. nucleatum infection on CRC.

## 5.5 Methodologies and statistical analyses

### Methods of data collection

Cell cultures. We will use several cell lines: Human Colon Epithelial Cells (HCnEpC), THP-1, colorectal cell lines derived from normal colon mucosa (Human epithelial colon NCM460 cells) or from tumors at various levels of differentiation and stages of development (CACO-2 moderately well-differentiated adenocarcinomas consistent with colonic primary grade II,



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Human adenocarcinoma cell lines, HT-29, HCT-116, SW480 and corresponding lymph node metastatic SW620 cell line). Bacterial strains. Three *F. nucleatum* subspecies will be used: FNP (ATCC 10953), FNN (ATCC 25586), and FNV (ATCC 49256) and will grow on BHI agar plate and Tryptic Soy Broth (TSB) (1.55% BHI; 1.48% TSB; 1.7% agar; 0.5% yeast extract; 1% menadione solution (0.5 mg/mL); 1% hemin solution (1 mg/mL); 5% defibrinated sheep blood). in an anaerobic jar system with Anaerocult A anaerobic generators for 7 days at 37 °C. Bacterial quantification was performed using spectrophotometry at 550 nm. Chemotherapy. Cells will be treated with different concentrations of oxaliplatin (1-100mM) and 5-FU (1-100mM) irinotecan, anti-VEGF monoclonal antibody, and anti-EGFR monoclonal antibodies for 24, 48, and 72 hours. NLRP3 inhibitors. Compounds 6c, 7n, and 10, with high potency and selectivity in inhibiting NLRP3 activation in vitro, will be used at a concentration of 1 uM (Albanese et al., 2023). Autophagy inhibitors. Chloroquine (CQ) and Bafilomycin A1 will be used at 0.1, 1, 10, 100, or 1000 uM CQ for 12, and 24 h, in an attempt to determine the dose of CQ that effectively inhibited autophagy without affecting the proliferative activity of colon cells. Analysis of NLRP3 activation. IL-1 $\beta$  and IL-18 secretion will be quantified by ELLA (R&D Systems), according to the manufacturer's instructions, and by WB. Migration analysis Cells migration will be evaluated using Culture-Insert 2 Well in  $\mu$ -Dish 35 mm (Ibidi) in the presence or absence of vehicle or chemotherapics in combination with NLRP3 inhibitors or autophagy blockers. Acquisitions will be performed at 0, 24, 48, and 72 hours. Apoptosis detection. Apoptosis will be determined by three different methods: (i) by blotting for different cell death markers, such as cleaved PARP and cleaved CASPASE-3, NF- $\kappa$ B, and the downstream target gene products Bcl-2, Bcl-XL (BCL2L1) and XIAP15; (ii) by RealTime-Glo $\zeta$  Annexin V Apoptosis and Necrosis Assay (Promega); and (iii) by automated nuclei count analysis, as described (Kuchay et al., 2017). Seahorse. Cells will be seeded in XF96 Cell Culture Microplates. Oxygen consumption rate (OCR) and extracellular acidification rate (ECAR) will be measured simultaneously using the XF96 Analyzer as the manufacturer's instructions (Seahorse Biosciences). Chemosensitivity. Cancer cells will be plated in multi-well plates and exposed to different concentrations of the selected drugs. Cell viability will be assessed using various methods (Ibrahim T et al., 2012). A database will be created to organize the data collected from the patients, assigning a sequential ID to each patient. The patient samples will be categorized into three groups: Healthy, IBD, and CRC. As for the ID format, a combination of letters and numbers to represent each category will be used. For example: Healthy patients (H1, H2, H3) IBD patients: (B1, B2, B3,...), and CRC patients (C1, C2,...) To further differentiate the sample types, each collected sample will be labeled accordingly. For example, H1f will represent a fecal sample from Healthy patient 1, while H1b will represent a blood sample from the same patient. The database will then be shared with all four units involved in the study, allowing each unit to contribute and analyze their respective data within the shared framework. Additionally, a second database will be created for the in vitro data. Data segregation into distinct databases will facilitate organization and analysis, ensuring efficient management of both clinical and in vitro data within the study and the 4 OUs.

### Statistic plan

For the in vitro studies a minimum of three replicates for each experiment will be performed to ensure reliable and statistically significant results. The serum samples obtained from the patients will be collected and then analyzed for cytokines release using ELLA. During the analysis, each sample will be read in triplicate.

The total number of 150 patients indicated above derives from the following probabilistic assumptions:

- It is assumed that the reference population (target population) from which the sample is drawn (150 patients), is distributed in a Gaussian way with unknown variance;
  - The null hypothesis (superimposable of the two populations: sample and target) is rejected if the sample mean (both experimental group 1 and 2, and the control group) differs from the mean value of the reference population by an amount, in absolute value, equal to or greater than 52.9% of the standard deviation;
  - For the verification of the hypotheses (null and alternative), the two-tailed Gauss z-test is adopted with  $\alpha = 0.05$  (first type error) and  $\beta = 0.10$  (second type error) which involves, as is known, a test power equal to 90%.
- The sample size calculation is based on showing a significant improvement in global health and QoL among non-metastatic BC patients conducting physical activity

### Statistical analysis



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

AIM1: For the in vitro studies all data will be analyzed by Prism 6 (GraphPad). Two-group datasets will be analyzed by Student's unpaired t-test. For three or more group analyses, one-way ANOVA Tukey's multiple comparison tests will be used. Linear regression analysis will be performed with the GraphPad Prism 7.02 software x2 test.

AIM2: The data will be analyzed by Prism 6 (GraphPad). Normal distributions will be assessed using the Shapiro-Wilk test. Student's t-test for unpaired data with Welch's correction will be used to compare two datasets with normal distribution, while the Mann-Whitney test will be used for non-normal datasets. Descriptive analysis of demographic, clinical, and pathological data will be performed assessing mean (standard deviation, SD) values. Categorical variables will be described as counts and percentages.  $P < 0.05$  will indicate statistical significance.

AIM3: All radiomics quantitative parameters will be reported as median value and interquartile range (IQR). Data from both patient groups will be analyzed using the statistical R software and the package RadAR (Radiomics Analysis With R). To perform feature selection Minimum-redundancy-maximum-relevance (mRMR) method will be adopted. We would like to define differential radiomics with the goal of identifying statistically different radiomic features between groups of patients. These groups will be defined on the basis of the results of AIM 2. The Mann-Whitney U test and the area under the curve (AUC) for two group comparisons and the Kruskal-Wallis test for comparisons between three or more groups.

#### Timing of analysis data

The study will have a duration of 24 months, with the initial three months dedicated to study setup and initiation. Subsequently, the next 20 months will be focused on patient recruitment, spanning from month 1 to month 18. The recruitment phase will be followed by patient data analysis which will be conducted from month 3 until the completion of the study at month 24. For the purpose of this project, no follow-up after month 24 is planned.

### 5.6 Expected outcomes

Based on our hypothesis and preliminary data, the expected outcomes are:

AIM1: to molecularly characterize in vitro the crosstalk between microbiota, in particular the *F. nucleatum*, the NLRP3 inflammasome activation, autophagy induction, and CRC development and progression.

AIM2: to define the association of *F. nucleatum* (amount and subspecies) with inflammatory status and chemoresistance in patients affected by chronic IBD or CRC.

AIM3: to set up specific radiomic features related to the presence/amount of *F. nucleatum* and inflammation in patients with CRC.

### 5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The OU referents will analyze risks and decisions about preventive measures to lower the likelihood/impact of the risk will be discussed with all the team members. In case of risk events, the PI will analyze if they cannot be avoided or even hinder the progress of the original plan. He will ensure scientific and structural guidance to assist and advise the group throughout the program. According to the risk assessment and the risk impact and urgency, the PI will immediately take countermeasures through additional meetings to define mitigation measures. In the event that we do not identify any correlations among the cytokines we are currently employing to examine the connection between bacterial presence, CRC, IBD, and inflammation, we will opt for alternative proinflammatory cytokines. Similarly, if there is no significant correlation between bacterial presence, CRC, IBD, and the activation levels of autophagy or apoptosis, other pathways such as necrosis, Ubiquitin-Proteasome degradation system, ER stress, lysosomal, and mitochondrial functions will be considered. The main issues we may encounter in AIM2 are related to how many samples we can collect from clinicians. Given the high number of patients who approach the hospital in Messina, we are confident of reaching enough samples to obtain statistically significant data. In the worst case, we will reach out to other collaborators in nearby hospitals to obtain patient samples.

We recognize that the proposal is ambitious and we do not underestimate its difficulty, but we believe that the entire team



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

has skill, clinical expertise, and strategic view for carrying out the proposed experiments.

## 5.8 Significance and Innovation

The research emphasizes the profound implications of the connection between chronic inflammation, microbial dysbiosis, and cancer, particularly CRC. The identification of alterations in the intestinal microbiota can contribute to the development of precise diagnostic tools and screening strategies to detect cancer at its early stages when treatment outcomes are generally more favorable. The research underscores the importance of promptly identifying and treating bacterial infections and inflammation to reduce the risk of CRC development, opening possibilities for innovative approaches to target *F. nucleatum* infections. Early detection and intervention not only improve patient outcomes but also enhance cost-efficiency by reducing the economic burden associated with advanced-stage cancers. This research highlights the importance of considering the microbiome-cancer relationship in public health initiatives and clinical practice to optimize patient care and resource allocation.

## 5.9 Bibliography

- Albanese V, et al. *J Med Chem.* 2023 Apr 13;66(7):5223-5241. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00175.
- Amitay EL, et al. *Carcinogenesis.* 2017 Aug 1;38(8):781-788. doi: 10.1093/carcin/bgx053.
- Castellarin M, et al. *Genome Res.* 2012 Feb;22(2):299-306. doi: 10.1101/gr.126516.111.
- Fatemi SR, et al. *Iran J Cancer Prev.* 2015 Aug;8(4):e3439. doi: 10.17795/ijcp.3439. Epub 2015 Aug 24.
- Guo S, et al. *Gut.* 2020 Nov 10;gutjnl-2020-321187. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321187.
- Ibrahim T, et al. *Cancer Cell Int.* 2012 Nov 22;12(1):48. doi: 10.1186/1475-2867-12-48
- Kostic AD, et al. *Genome Res.* 2012 Feb;22(2):292-8. doi: 10.1101/gr.126573.111.
- Kuchay S, et al. *Nature.* 2017 Jun 22;546(7659):554-558. doi: 10.1038/nature22965. Epub 2017 Jun 14.
- Lee JA, et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2021 Jan;70(1):47-59. doi: 10.1007/s00262-020-02657-x.
- Missiroli S, et al. *Cell Death Differ.* 2023 Feb;30(2):429-441. doi: 10.1038/s41418-022-01095-9.
- Perrone M, et al. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 8;14(14):3335. doi: 10.3390/cancers14143335.
- Strauss J, et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Sep;17(9):1971-8. doi: 10.1002/ibd.21606.
- Taxman DJ, et al. *J Biol Chem.* 2012 Sep 21;287(39):32791-9. doi: 10.1074/jbc.M112.401737. Epub 2012 Jul 26.
- Zitvogel L, et al. *Nat Rev Microbiol.* 2017 Aug;15(8):465-478. doi: 10.1038/nrmicro.2017.44

## 5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

### Timeline

- Aim 1. Months 1-18
- Aim 2. Months 1-24
- Aim 3. Months 1-24

### Deliverables 12 months:

- Enrollment of cohorts of patients with IBD and CRC
- Analysis of *F. nucleatum*, inflammatory and autophagy levels in vitro and in recruited patients samples.
- Studying the effect of *F. nucleatum* infection on CRC development and progression.
- Explore the potential predictive value of CT-Texture Analysis (CT-TA) applied to colon cancer

### Deliverables 24 months:

- Correlation between *F. nucleatum*, inflammation, and autophagy levels in IBD and CRC patients.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

- Effects of NLRP3 and autophagy modulators in contrasting CRC development, progression, and chemoresistance-F.nucleatum mediated.
- Definition of specific radiomic features for CRC patients linked to altered F. nucleatum presence

#### Milestones 12 month

- Delineation of a patient database.
- Set up proper in vitro models for the study of F.nucleatum effects on inflammation and/or autophagy.
- Elucidation of the role of F. nucleatum infection in CRC development and progression through a NLRP3 inflammasome and autophagy-mediated pathways.
- Acquisition and installation of an Artificial Intelligence system and an image storage system
- Definition of specific radiomic parameters linked to CRC

#### Milestones 24 month

- Creation of a biobank for present and future studies of microbiome
- Identification of new targetable features for IBD and CRC treatments.
- Definition of new values for the use of radiomic in colon cancer

#### Gantt chart

GANTT-definitivo PNRR2023.png

### 5.11 Equipment and resources available

#### Facilities Available

OU1 (SSN- MESSINA Prof. M. Berretta) is equipped with all the instruments and necessary resources to collect, stock, and process biological samples and has full access to all the equipment available at the University of Messina.

OU2 (SSN-LEGNAGO Prof. F. Fiorica) is furnished with Software MIM Maestro: software for image registration, record any number of diagnostic DICOM images acquired in any native plane (axial, sagittal or coronal); Software Pinnacle for VOI contouring and Software LifeX v 7.4 for radiomic features calculation

OU3 (IRCCS PASCALE- NAPOLI- Prof. Quagliariello) is furnished with 2 biohazards "class 2" sterile laminar flow hoods; refrigerated centrifuges, mini-centrifuges, Tecan Infinite M200 plate-reader (Tecan Life Sciences Home, Männedorf, Switzerland) and I-control software (Tecan), a confocal microscope (C1 Nikon) equipped with EZ-C1 software, and RT-PCR System and a Tali Image Cytometer (ThermoFisher Scientific)

OU4 (Uni-FE Prof. C. Giorgi) has appropriate resources to run the in vitro experiments planned in this project. The lab is furnished with modern equipment for cell and molecular biology research, including three biohazards "class 2" sterile laminar flow hoods; two ImageQuant digital imaging systems (GE Healthcare and Vilber FX7) for high-quality WB analysis; a SPECTROstarNano spectrophotometer (BMG LABTECH) with a microplate reader for protein quantification; an ELLA automated immunoassay system for cytokine and chemokine detection; a GloMAX multimicroplate reader (Promega), a XF96 Extracellular Flux Analyzer (SeaHorse) and an Olympus FV3000 confocal microscope.

#### Subcontract

NA

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

NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

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

### What is already known about this topic?

Growing evidence suggests a significant connection between chronic inflammation, specific bacterial infections, and an increased risk of developing cancer. The human microbiota primarily provides numerous benefits to the host. However, changes in bacterial populations or their metabolic products lead to dysbiosis implicated in the pathogenesis of various diseases, including cancer. The bacterium *F. nucleatum* has emerged as a key gut environmental factor that can modulate not only the risk of developing CRC but also the tumor recurrence due to drug resistance. The intestinal microbiota dysbiosis mediated by *F. nucleatum* influences CRC risk through the activation of chronic inflammation pathways. Inflammation is a natural immune response to tissue damage or infection; however, a prolonged inflammation can promote cancer development. Furthermore, mechanisms linked to the activation of autophagy were depicted to be responsible for the *F. nucleatum*-mediated chemoresistance.

### Details on what is already known about this topic

Due to the dual role of the bacteria in suppressing or supporting tumorigenesis, manipulating the bacterial community would be beneficial in cancer prevention and treatment. In this regard, multiple strategies have been studied but the complex mechanism of actions of this bacteria requires further investigation. According to the importance of bacterial metabolites in gut homeostasis and carcinogenesis, it could be considered a promising approach for cancer therapy.

### What this research adds?

The connection between inflammation, microbial dysbiosis, and cancer has profound implications for the national healthcare system. Monitoring and identifying alterations in the intestinal microbiota, especially in individuals with chronic *F. nucleatum* infections, can play a crucial role in early detection of CRC since these patients are at an increased risk. This research area highlights the significance of promptly identifying and treating bacterial infections and inflammation as part of CRC prevention strategies. Furthermore, this project could also lead to a novel approach to targeting *F. nucleatum* infections at different stages of CRC as well as under precancerous conditions.

### Details on what this research adds

The identification of alterations in the intestinal microbiota, particularly in individuals with chronic *F. nucleatum* infections, can serve as a valuable tool for early detection of CRC. Radiomics analysis, which correlates sample features in patients with IBD and CRC, with the presence of *F. nucleatum*, inflammation levels, and autophagy activation, holds promise for developing a predictive tool for CRC. The analysis of mechanisms underlying chemotherapy and immune resistance can guide treatment decisions by aiding in the identification of potentially effective drugs or drug combinations. This study opens up possibilities for novel approaches to prevent CRC identifying dysregulated molecular mechanisms, including inflammation and autophagy in precancerous conditions. This research may lead to the development of innovative treatment strategies including the design of novel NLRP3 inhibitors or autophagy modulators that directly address the impact of *F. nucleatum* on CRC progression.

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

By prioritizing early diagnosis, intervention, and treatment, we can alleviate the burden of cancer on the healthcare system. Detecting cancer at its earliest stages can greatly improve patient outcomes and increase the chances of successful treatment. In the context of the microbiome-cancer relationship, a comprehensive understanding opens doors to innovative approaches for prevention and treatment. The development of precise diagnostic tools identifying specific microbial alterations associated with cancer risk holds immense promise. This proactive approach can help prevent the progression of precancerous conditions or detect cancer at its early stages when treatment is more effective and less costly. By reducing the incidence of advanced-stage cancers and optimizing treatment outcomes, we can lower healthcare costs associated with complex and prolonged cancer treatments. Overall these strategies can reduce financial burden on



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

healthcare resources and improve overall patient health.

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

Implications for public health:

Improving treatment outcomes: Early diagnosis provides an opportunity for more effective treatment options. It can also reduce the burden on healthcare resources.

Enhancing cost-efficiency: Early diagnosis and intervention can help alleviate the economic burden of cancer on the healthcare system. Detecting cancer at advanced stages typically requires more resources for complex treatments and management of complications. By identifying cancer at an earlier stage, the associated healthcare costs can be reduced significantly.

Clinical practice:

Diagnostic tools and biomarkers: The research underscores the need to develop and implement precise diagnostic tools capable of identifying specific microbial alterations associated with cancer risk.

Screening and Surveillance: The identification of high-risk individuals based on microbial dysbiosis or chronic F. nucleatum infections can guide targeted screening and surveillance.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## 6 - Budget

Total proposed budget ( Euro )				
Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	400.000,00	0,00	400.000,00	40,00
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	100.000,00	0,00	100.000,00	10,00
3b Supplies	188.000,00	0,00	188.000,00	18,80
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	42.000,00	0,00	42.000,00	4,20
6 IT Services and Data Bases	146.000,00	0,00	146.000,00	14,60
7 Travels	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
8 Publication Costs	16.000,00	0,00	16.000,00	1,60
9 Dissemination	16.000,00	0,00	16.000,00	1,60
10 Overheads *	68.000,00	0,00	68.000,00	6,80
11 Coordination Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	0,40
<b>Total</b>	<b>1.000.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>1.000.000,00</b>	<b>100,00</b>

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

Report the Co-Funding Contributor:

N/A

Budget Justification	
1 Staff Salary	not requested
2 Researchers' Contracts	salary for additional project collaborators
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not requested
3a.2 Equipment (buying)	laboratory instruments implementation
3b Supplies	reagents for cell biology (plasticware, media, serum etc.); biochemistry and molecular biology (enzymes, ELISA kits etc.); antibodies and material for protein analyses (DNA-seq, RNA-seq etc.); reagents for cell death detection and metabolism assay kits.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

3c Model Costs	not requested
4 Subcontracts	not requested
5 Patient Costs	insurance, biological fluids analysis, microbiome analysis, ethical committee
6 IT Services and Data Bases	database software programs, data storage hardware, Artificial Intelligence software, scientific software for data analysis
7 Travels	meeting expenses with external collaborators
8 Publication Costs	publication fees, page charges and color figures
9 Dissemination	participation at workshops and national and international meetings
10 Overheads	common office equipment, maintenance
11 Coordination Costs	samples sharing, meetings with project collaborators



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Proposed total budget UO1 Institution: Endoscopy Digestive Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinico "G. Martino", Università di Messina. (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	55,75
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	7.000,00	0,00	7.000,00	2,44
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	35.000,00	0,00	35.000,00	12,20
6 IT Services and Data Bases	50.000,00	0,00	50.000,00	17,42
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	1,74
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,05
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	1,39
10 Overheads	19.000,00	0,00	19.000,00	6,62
11 Coordination Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	1,39
<b>Total</b>	<b>287.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>287.000,00</b>	<b>100,00</b>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

### Budget Justification

1 Staff Salary	not requested
2 Researchers' Contracts	salary for additional project collaborators
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not requested
3a.2 Equipment (buying)	not requested
3b Supplies	antibodies and material for protein analyses (DNA-seq, RNA-seq etc.).
3c Model Costs	not requested
4 Subcontracts	not requested
5 Patient Costs	insurance, biological fluids analysis, microbiome analysis, ethical committee
6 IT Services and Data Bases	Artificial Intelligence software, database software programs
7 Travels	meeting expenses with external collaborators
8 Publication Costs	publication fees, page charges and color figures
9 Dissemination	participation at workshops and national and international meetings
10 Overheads	common office equipment, maintenance
11 Coordination Costs	samples sharing, meetings with project collaborators



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Proposed total budget UO2 Institution: AULSS 9 Scaligera (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	100.000,00	0,00	100.000,00	45,45
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	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	7.000,00	0,00	7.000,00	3,18
6 IT Services and Data Bases	85.000,00	0,00	85.000,00	38,64
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	2,27
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	1,82
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	1,82
10 Overheads	15.000,00	0,00	15.000,00	6,82
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>220.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>220.000,00</b>	<b>100,00</b>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

### Budget Justification

1 Staff Salary	not requested
2 Researchers' Contracts	salary for additional project collaborators to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not requested
3a.2 Equipment (buying)	not requested
3b Supplies	not requested
3c Model Costs	not requested
4 Subcontracts	not requested
5 Patient Costs	ethical committee
6 IT Services and Data Bases	database software programs, data storage hardware
7 Travels	meeting expenses with external collaborators
8 Publication Costs	publication fees, page charges and color figures
9 Dissemination	participation at workshops and national and international meetings
10 Overheads	common office equipment, maintenance
11 Coordination Costs	not requested



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Proposed total budget UO3 Institution: Istituto Nazionale Tumori- IRCCS Fondazione Pascale (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	40.000,00	0,00	40.000,00	34,19
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	62.000,00	0,00	62.000,00	52,99
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	2.000,00	0,00	2.000,00	1,71
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	2,56
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	1,71
10 Overheads	8.000,00	0,00	8.000,00	6,84
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>117.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>117.000,00</b>	<b>100,00</b>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

### Budget Justification

1 Staff Salary	not requested
2 Researchers' Contracts	salary for additional project collaborators to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not requested
3a.2 Equipment (buying)	not requested
3b Supplies	reagents for cell biology (plasticware, media, serum etc.); biochemistry and molecular biology (enzymes, ELISA kits etc.); antibodies and material for protein analyses (DNA-seq, RNA-seq etc.)
3c Model Costs	not requested
4 Subcontracts	not requested
5 Patient Costs	not requested
6 IT Services and Data Bases	not requested
7 Travels	meeting expenses with external collaborators
8 Publication Costs	publication fees, page charges and color figures
9 Dissemination	participation at workshops and national and international meetings
10 Overheads	common office equipment, maintenance
11 Coordination Costs	not requested



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

Proposed total budget UO4 Institution: University of Ferrara (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	100.000,00	0,00	100.000,00	26,60
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	100.000,00	0,00	100.000,00	26,60
3b Supplies	119.000,00	0,00	119.000,00	31,65
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	11.000,00	0,00	11.000,00	2,93
7 Travels	8.000,00	0,00	8.000,00	2,13
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	1,60
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	1,60
10 Overheads	26.000,00	0,00	26.000,00	6,91
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>376.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>376.000,00</b>	<b>100,00</b>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

### Budget Justification

1 Staff Salary	not requested
2 Researchers' Contracts	salary for additional project collaborators to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not requested
3a.2 Equipment (buying)	laboratory instruments implementation
3b Supplies	reagents for cell biology (plasticware, media, serum etc.); biochemistry and molecular biology (enzymes, ELISA kits etc.); antibodies and material for protein analyses (DNA-seq, RNA-seq etc.); reagents for cell death detection and metabolism assay kits.
3c Model Costs	not requested
4 Subcontracts	not requested
5 Patient Costs	not requested
6 IT Services and Data Bases	scientific software for data analysis, database software programs
7 Travels	meeting expenses with external collaborators
8 Publication Costs	publication fees, page charges and color figures
9 Dissemination	participation at workshops and national and international meetings
10 Overheads	common office equipment, maintenance
11 Coordination Costs	not requested



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## Principal Investigator Data

Cognome: Berretta

Nome: Massimiliano

Genere: M

Codice fiscale: BRRMSM72A12C351X

Documento: Carta d'identità, Numero: CA04222LC

Data di nascita: 12/01/1972

Luogo di nascita: Catania

Provincia di nascita: CT

Indirizzo lavorativo: Via Consolare Valeria 2

Città: MESSINA

CAP: 98122

Provincia: ME

Email: berrettama@gmail.com

Altra email: berrettama@gmail.com

Telefono: +393333914670

Qualifica: Prof Associato

Struttura: Oncologia Medica A

Istituzione: Centro di Riferimento Oncologico

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? Yes

Nome datore/ente di lavoro non SSN:

Nome istituzione SSN: Policlinico Universitario "Gaetano Martino" Messina

Tipo contratto: Professore Associato distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT1-2023-12378355	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Sicilia	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> Berretta Massimiliano

## Project validation result

---

Message: Success

# Microbiota: its role in chronic inflammation, IBD and risk of colorectal cancer. Evaluation of a predictive prognostic model with therapeutic implications.

Activity	Assigned to:	6 months	12 months	18 months	24 months
Additional research collaborators under 40	OU1	[Bar]			
SPECIFIC AIM1. The crosstalk between microbiota and CRC as key to the discovery of new diagnostic/ prognostic biomarkers.					
ED 1.1: Effect of F. nucleatum infection on NLRP3 inflammasome activation	OU4	[Bar]			
ED 1.2: Effect of F. nucleatum-mediated inflammation on malignant transformation process	OU4		[Bar]		
ED 1.3: Effect of NLRP3-mediated and F. nucleatum-dependent inflammation on CRC progression and aggressiveness	OU3/OU4		[Bar]		
ED 1.4: Induction of chemoresistance mediated by F.nucleatum	OU3/OU4			[Bar]	
ED 1.5: Evaluation of NLRP3 and autophagy modulators on limiting CRC development and progression and/or rescuing the effectiveness of chemotherapy treatments	OU4			[Bar]	
SPECIFIC AIM2. Defining the association of F. nucleatum with chronic inflammatory bowel disease and colorectal carcinomas					
ED 2.1: Enrollment of patients (healthy, IBD and CRC)	OU1		[Bar]		
ED 2.2: Collection and storage of patient samples	OU1		[Bar]		
ED 2.2: Analysis of patient samples	OU1		[Bar]		
SPECIFIC AIM 3: Radiomics-based analysis of inflammatory features in IBD and CRC: towards personalized diagnosis and treatment strategies					
ED 3.1: Identification of specific radiomic features for CRC	OU2	[Bar]			
ED 3.2: Analysis of the radiomic features in CRC patients enrolled by UO1	OU1/OU2		[Bar]		
ED 3.3: Correlation of radiomic features with F.nucleatum amount and NLRP3-dependent inflammation	OU1/2/3/4			[Bar]	
Dissemination	OU1/2/3/4				[Bar]
Manuscripts preparation	OU1/2/3/4				[Bar]