

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 **ALESSANDRA ROMANO**, 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-MCNT1-2023-12377893, dal titolo **“DECIPHERING MULTIPLE MYELOMA USING MULTIOMIC APPROACHES FOR IMMUNOTHERAPY MODELING: DEMMMO”** 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. **ALESSANDRA ROMANO** (codice fiscale **RMNLSN83A55C351B**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT1-2023-12377893** dal titolo "**DECiphering Multiple Myeloma using Multiomic Approaches for Immunotherapy MODELing: DEMMMO**"

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. **ALESSANDRA ROMANO**, codice fiscale **RMNLSN83A55C351B**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT1-2023-12377893** dal titolo "**DECiphering Multiple Myeloma using Multiomic Approaches for Immunotherapy MODELing: DEMMMO**", 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, stanziati 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) 2021/2041;
 - 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema “ReGiS” tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 “Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno”, riconducibile alla misura oggetto del presente avviso 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 rappresentate legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia ovverosia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore-beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

oggetto della presente convenzione – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con un'esplicita dichiarazione che reciti "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.

5. I prodotti di cui al precedente comma 4 devono essere resi pubblici attraverso sistemi che consentano l'immediata fruizione da parte del pubblico (ad esempio open-access) e non potranno essere oggetto di pubblicazione scientifica per la quale sia necessario il pagamento di una sottoscrizione ovvero il pagamento per la consultazione relativa. L'eventuale violazione del presente comma, anche per una sola pubblicazione, sarà oggetto di una penale pari al 25% del finanziamento complessivo
6. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

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

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

disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

Art. 15 Risoluzione di controversie

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

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

connessi. Tali dati saranno trattati dalle Parti con sistemi cartacei e/o automatizzati ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

per il Ministero della salute
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 - **ALESSANDRA ROMANO**, codice fiscale **RMNLSN83A55C351B**



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

1 - General information

Project code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Project topic: D2) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia
PI / Coordinator: ROMANO ALESSANDRA	Applicant Institution: Sicilia Istitution that perform as UO for UO1: A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco

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

Proposal title: DEciphering Multiple Myeloma using Multiomic Approaches for Immunotherapy MOdeling: DEMMMO

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary: Ematologia e Immunologia

Project Classification IRG: Oncology 2 - Translational Clinical

Project Classification SS: Cancer Immunopathology and Immunotherapy - CII

Project Keyword 1: Development and testing of methods and models of immune responses to cancer and assessing such responses in cancer patients

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

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: Multiple Myeloma (MM), T-cell engager therapy (TCE), Resistance/Refractory (RR) patients, multiomic dissection of bone marrow (BM) niche, 3D in vitro modeling of MM R/R to TCEs

Declarations

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

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

Personal data protection

Sent date: 09/07/2023 21.54



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

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

Abstract

This multi-disciplinary project integrates expertise and cutting-edge technologies to investigate mechanisms of refractoriness to T-cell engagers (TCE) in multiple myeloma (MM).

To dissect the driver events of RR to anti-BCMA TCE we will identify at single cell level (scRNASeq) genetic determinants of RR to TCE of the diverse cell components of bone marrow (BM) in patients RR to immunotherapy. By using genetic tools (CRISPR Cas9), prioritized targets of BM cell components will be modulated in vitro in bioactive 3D models of BM niche (scaffolds) and extramedullary disease (spheroids) to validate previous findings and mechanistically describe the process of RR to therapy. We will leverage these models to explore the efficacy of novel compounds targeting the tumor microenvironment as combinatory treatment with anti-BCMA T-cell engagers.

In the last high-risk/high-gain task, we will explore MM recurrence as a complex systems dynamics, identifying a specific set of configurational patterns to which the mutated genome has given access, since MM behaves as a dynamic complex system exhibiting self-organization. Understanding the dynamics of cancer functioning and host response is an urgent unmet clinical need to design tailored treatment to avoid cancer recurrence. Such understanding may be enhanced by evolutionary principles for the interaction of species, including competition, immune predation, commensalism, parasitism, predation, ecological niche, selective pressure, or tools such as population dynamics or game theory models widely used in ecology. Representation of the dynamical systems will be derived directly from the observational data generated in our 3D models, without any inherent assumptions. Disclosing stability under different time-series lengths where traditional linear invariants fail is one of the main advantages with clinical relevance over traditional approaches to study the MM recurrence.

This project offers a unique opportunity to improve our understanding of the mechanisms of TCE resistance and develop more effective treatments for MM. By predicting disease evolution and conditioning the immune repertoire, we could optimize immunotherapy and improve patient outcomes, ultimately leading to better health-related quality of life for MM patients.

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

Yes

2 - Participants & contacts



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco	4721290874	AOU Policlinico Rodolico San Marco, U.O.C. Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo	T cells repertoire evaluation in RRMM patients. Systems dynamics modelling of myeloma evolution	X	X
2 - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	4724150968	UO di Ematologia	Genomic evolution of RR MM upon exposure to TCEs		X
3 - IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori"	3154520401	SSD EMATOLOGIA E TRAPIANTI CSE	3D modelling of bone marrow microenvironment in RRMM		X
4 - Università degli Studi di Bari Aldo Moro	80002170720	Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRE-J)	Functional characterization of cell adhesion in RRMM upon exposure to TCEs	X	

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - DI RAIMONDO FRANCESCO	A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco	RRMM Patients recruitment
2 - Bolli Niccolo'	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Study of genomic evolution of RRMM upon exposure to TCEs
3 - Lazzaroni Francesca	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Study of genomic evolution of RRMM upon exposure to TCEs
4 - Marchesini Matteo	IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori"	3D modelling of bone marrow microenvironment in high risk RRMM
5 - Cerchione Claudio	IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori"	RRMM Patients recruitment
6 Under 40 - SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	Università degli Studi di Bari Aldo Moro	Functional characterization of cell adhesion in RRMM patients with extramedullary disease
7 Under 40 - DESANTIS VANESSA	Università degli Studi di Bari Aldo Moro	Functional characterization of cell adhesion in bone marrow RRMM

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - DI RAIMONDO FRANCESCO	X			19/12/1956	M
2 - Bolli Niccolo'				03/01/1977	M
3 - Lazzaroni Francesca				17/06/1984	F
4 - Marchesini Matteo				31/07/1980	M
5 - Cerchione Claudio				19/02/1984	M
6 Under 40 - SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI				04/05/1985	M
7 Under 40 - DESANTIS VANESSA				11/07/1986	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

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

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 - GRASSO STEPHANIE	A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco	13/06/1993	F	Cell processing, DNA extraction	Degree in Health and Cellular Biology	Research Assistant at University of Catania
1 - Riccobene Carla	A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco	04/11/1995	F	Small molecules screening	Degree in Pharmacy	Research Assistant at University of Catania

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G.Rodolico - San Marco" di Catania
Via S. Sofia, 78
95123 Catania

PEC: direzionegenerale@pec.policlinico.unict.it

Operative Unit Number 2:

Address: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di natura pubblica
Via Francesco Sforza, 28 - 20122 Milano (Italy)

PEC: protocollo@pec.policlinico.mi.it

Operative Unit Number 3:

Address: IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST S.r.l.
VIA PIERO MARONCELLI 40
47014 Meldola (FC)

PEC: ufficio.ricerca@irst.legalmail.it

Operative Unit Number 4:

Address: Università degli studi di Bari Aldo Moro
Piazza Umberto I - 70121 Bari (Italy)

PEC: universitabari@pec.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: na

PEC: 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

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: ROMANO
First Name: ALESSANDRA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 15/01/1983

Place of Birth: CATANIA

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

Scopus Author Id:36188495500

ORCID ID:0000-0002-6333-4433

RESEARCH ID:I-9201-2012

Contact address

Current organisation name: A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: AOU Policlinico Rodolico San Marco, U.O.C. Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo

Street: Via Santa Sofia 78

Postcode / Cedex: 95124

Town: CATANIA

Phone:+393273971491

Phone 2: 3406710963

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Catania, Italy	Specialization / Specializzazione	Hematology	2011	2016
University of Catania, Catania, Italy George Mason University, Manassas, VA, US	PhD	Proteomics application in tailored therapy in hematological malignancies	2008	2011
University of Catania, Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2001	2007

Personal Statement:

Dr Romano is a physician-scientist with extensive experience in translational research about multiple myeloma onset and clinical progression. She succeeded in identifying the prognostic role of myeloid-driven immunosuppression impairment in Multiple Myeloma, as recognized by achievement of two international prestigious awards, granted by Celgene Corporation and Fondazione Italiana Linfomi. In 2013, she won a fellowship by Fondazione Veronesi to join Dr. Borrello's lab at Johns Hopkins University, MD, US and in 2016-2022 the Brian D. Novis Junior Research Award to establish her career as independent scientist in Italy.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
George Mason University	Center for Applied Molecular Medicine	Manassas, VA, US	Research Assistant	2010	2012
Johns Hopkins University-School of Medicine	Department of Oncology	Baltimore, MD, US	Researcher (post-doc fellow)	2013	2014
Fondazione Centro San Raffaele	Age Related Diseases Unit	Milan, Italy	Researcher (task leader)	2016	2018
University of Catania	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche-CHIRMED	Catania, Italy	Research Assistant	2018	2019
AOU Policlinico Rodolico San Marco	Divisione di Ematologia	Catania, Italy	Clinical Assistant	2019	2020
University of Catania	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche-CHIRMED	Catania, Italy	Assistant Professor in Hematology (RTD-b)	2020	2023
University of Catania	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche-CHIRMED	Catania	Associate Professor of Hematology	2023	2023

Other awards and honors

2022 EMN Under 40 best abstract
 2022 Under 40 in Hematology Award
 2022 EHA-CRTH fellow
 2019 SIE-ASH VICR Recipient
 2019 EHA Master Class
 2018 ASH Abs Award
 2018 Best abstract- EMN MM
 2017 ASH Abstract Achievement Award
 2017 Young Invest. Progr- Fond Veronesi- Annual Grant
 2016 Young Invest. Progr - Fond Veronesi- Annual Grant
 2015 E. Brusamolino Award, FIL
 2015 Best of EHA Annual Conference
 2013 Celgene Future Leaders Award for Clin Res Hemat
 2012 Travel Grant EHA Annual Conference

Other CV informations

Dr Romano is a physician-scientist with extensive experience in translational research about multiple myeloma onset and clinical progression. She succeeded in identifying the prognostic role of myeloid-driven immunosuppression impairment in Multiple Myeloma, as recognized by achievement of two international prestigious awards, granted by Celgene Corporation and Fondazione Italiana Linfomi. In 2013, she won a fellowship by Fondazione Veronesi to join Dr. Borrello's lab at Johns Hopkins University, MD, US and in 2016 the Brian D. Novis Junior Research Award to establish her career as independent scientist in Italy. H-index 27, citations 3786 (Scopus 16.05.2023)



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Salvage therapy with pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma patients	Article	207-13	93 (3)	2014	10.1111/ejh.12325	24673398	15	F
Immunological dysregulation in multiple myeloma microenvironment	Review	198539	2014	2014	10.1155/2014/198539	25013764	102	F
Salvage therapy of multiple myeloma: The new generation drugs	Review	456037	2014	2014	10.1155/2014/456037	24967371	17	F
Circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical outcome in Hodgkin Lymphoma patients treated up-front with a risk-adapted strategy	Article	689-700	168 (5)	2015	10.1111/bjh.13198	25376846	66	F
Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents	Article	1875-83	94 (11)	2015	10.1007/s00277-015-2462-4	26223359	42	F
The prognostic value of the myeloid-mediated immunosuppression marker Arginase-1 in classic Hodgkin Lymphoma	Article	67333-67346	7 (41)	2016	10.18632/oncotarget.12024	27637084	18	F
The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents	Letter with Data	649	7 (12)	2017	10.1038/s41408-017-0019-6	29242558	28	F
PMN-MDSC and arginase are increased in myeloma and may contribute to resistance to therapy	Article	675-683	18 (7)	2018	10.1080/14737159.2018.1470929	29707981	55	F
Prognostic meaning of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ration (LMR) in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients treated upfront with a PET-2 based strategy	Article	1009-18	6	2018	10.1007/s00277-018-3276-y	29442162	37	F
Minimal Residual Disease Assessment Within the Bone Marrow of Multiple Myeloma: A Review of Caveats, Clinical Significance and Future Perspectives	Review	699	9	2019	10.3389/fonc.2019.00699	31482061	38	F
Plasticity of High-Density Neutrophils in Multiple Myeloma is Associated with Increased Autophagy Via STAT3.	Article	3548	20(14)	2019	10.3390/ijms20143548	32565533	17	L
Immune off-target effects of Brentuximab Vedotin in relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma	Article	468-479	185 (3)	2019	10.1111/bjh.15801	30768678	15	F
Monocytic myeloid derived suppressor cells in hematological malignancies	Review	5459	20 (21)	2019	10.3390/ijms20215459	31683978	15	F
Mitochondrial Bioenergetics at the Onset of Drug Resistance in Hematological Malignancies: An Overview.	Review	604143	10	2020	10.3389/fonc.2020.604143	33409153	24	L
High-density neutrophils in MGUS and multiple myeloma are dysfunctional and immunosuppressive due to increased STAT3 downstream signaling	Article	3548	20 (14)	2020	10.1038/s41598-020-58859-x	32029833	34	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

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the presence of large nodal mass are independent predictors of early response: A subanalysis of the prospective phase II PET-2-adapted HD0607 trial	Article	8735-8746	9 (23)	2020	10.1002/cam4.3396	33155754	5	F
How we manage smoldering multiple myeloma	Review	1-18	12 (1)	2020	10.4081/hr.2020.8951	33042502	1	F
Lenalidomide and pomalidomide improve function and induce fc γ ri/cd64 in multiple myeloma neutrophils	Article	1455	9 (10)	2021	10.3390/biomedicines9101455	34680570	1	F
Addressing Non-linear System Dynamics of Single-Strand RNA Virus γ Host Interaction	Article	600254	11	2021	10.3389/fmicb.2020.600254	33519741	2	F
Mechanisms of Action of the New Antibodies in Use in Multiple Myeloma	Review	684561	11	2021	10.3389/fonc.2021.684561	34307150	5	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.**	
Immunological dysregulation in multiple myeloma microenvironment	Review	198539	2014	2014	10.1155/2014/198539	25013764	102	
High XBP1 expression is a marker of better outcome in multiple myeloma patients treated with bortezomib	Letter with Data	e14-6	99 (2)	2014	10.3324/haematol.2013.090142	24497562	40	
Circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical outcome in Hodgkin Lymphoma patients treated up-front with a risk-adapted strategy	Article	689-700	168 (5)	2015	10.1111/bjh.13198	25376846	66	
Heme oxygenase-1 nuclear translocation regulates bortezomib-induced cytotoxicity and mediates genomic instability in myeloma cells	Article	28868-80	7 (20)	2016	10.18632/oncotarget.7563	26930712	55	
The combined role of biomarkers and interim PET scan in prediction of treatment outcome in classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective, European, multicentre cohort study.	Article	e467-e479	3 (10)	2016	10.1016/S2352-3026(16)30108-9	27692305	54	
Early chemotherapy intensification with escalated beacopp in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two abvd cycles: Long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial	Article	454-462	36 (5)	2018	10.1200/JCO.2017.75.2543	29360414	137	
Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study	Article	e737 γ e745	7 (10)	2020	10.1016/S2352-3026(20)30251-9	32798473	336	
Mitochondrial functions, energy metabolism and protein glycosylation are interconnected processes mediating resistance to bortezomib in multiple myeloma cells	Article	696	10 (5)	2020	10.3390/biom10050696	32365811	33	



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Consolidation Radiotherapy Could Be Safely Omitted in Advanced Hodgkin Lymphoma With Large Nodal Mass in Complete Metabolic Response After ABVD: Final Analysis of the Randomized GITIL/FIL HD0607	Article	3905-3913	38 (33)	2020	10.1200/JCO.20.00935	32946355	27
Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy	Article	1-382	17 (1)	2021	10.1080/15548627.2020.1797280	33634751	880

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Celgene Corporation	AOU Policlinico Vittorio Emanuele-U.O.C Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo	2012-2014	INTL7703 Evaluation of pro-survival pathways, included autophagy, in high-risk MDS bone marrow after treatment with 5-azacitidine to restore normal hematopoiesis	Collaborator	35.000,00	na
Italian Ministry of Health (Call Ricerca Finalizzata)	AOU Policlinico Vittorio Emanuele-U.O.C Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo	2011-2014	Detect MDSC in Multiple Myeloma	Collaborator	315.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp
Celgene Corporation	AOU Policlinico Vittorio Emanuele-U.O.C Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo	2015-2017	ITA-051 Exploiting Ikaros and Aiolos in controlling MDSC expansion in Multiple Myeloma	Collaborator	30.000,00	na
International Myeloma Foundation, US	Division of Genetics and Cell Biology, Age Related Diseases Unit, Ospedale San Raffaele, Milan, Italy	2017	Exploiting IDO1-GCN2-p62 axis in MM microenvironment to trigger myeloid derived suppressors cells in multiple myeloma	Coordinator	45.705,00	https://www.myeloma.org/brian-d-novis-research-grants
Italian association for Cancer Research, Italy	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2018-2023	Dissecting and targeting a novel immune-metabolic checkpoint in multiple myeloma. Progetto AIRC Investigator Grant - IG 2018.	Collaborator	565.000,00	https://www.direzione scientifica.airc.it/funding-for-research/individual-grants/
GILEAD fellowship program, EU	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2019	A systems-thinking driven approach to investigate the contribution of metabolic derangements due to aminoacid deprivation in driving genomic instability in mantle cell lymphoma	Collaborator	25.000,00	https://www.bandigilead.it/vincitori-fellowship-program/Edizione2019
Ministero dell'Università e della Ricerca- PNRR	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2022-2024	"Samothrace - SiciliAn MicronanOTech Research And Innovation Center-Task leader"	Collaborator	20.000.000,00	https://www.mur.gov.it/it/atti-e-normativa/decreto-direttoriale-n-703-del-20-4-2022



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
International Myeloma Foundation, US	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2022	"Defining a novel function for the post-translational modification of myelination in the adaptive response to arginine deprivation in multiple myeloma"	Coordinator	45.705,00	https://www.myeloma.org/brian-d-novis-research-grants
Minister of Health-PNNR-MAD-12376660	AOU Policlinico Rodolico San Marco- U.O.C Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo	2023-2025	Integrative multi-omics analysis to predict monoclonal gammopathies clinical evolution (WP leader)	Collaborator	250.380,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_3_file.pdf
Società Italiana di Ematologia	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2023-2025	Modelling multiple Myeloma dynamics for Tailored Therapy: a Systems Thinking based approach	Coordinator	150.000,00	https://www.siematologia.it/news/180-procedura-redazione-graduatoria-finale-bando-di-concorso-per-lassegnazione-dei-fondi-alla-ricerca.html



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

2.3 CO-PI Profile

Last Name: DI RAIMONDO

First Name: FRANCESCO

Last name at birth:

Gender: M

Title: RRMM Patients recruitment

Nationality: Italiana

Date of birth: 19/12/1956

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Catania

Official H index (Scopus or Web of Science): 63.0

Scopus Author Id:7005900985

ORCID ID:0000-0002-7749-0293

RESEARCH ID:K-7965-2016

Contact address

Current organisation name: A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: AOU Policlinico Rodolico San Marco, U.O.C. Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo

Street: Policlinico via S. Sofia 78

Postcode / Cedex: 95123

Phone:+393284782450

Town: Catania

Phone 2: 0953781958

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania Medical School, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1974	1980
University of Catania Medical School, Italy	Specialization / Specializzazione	Hematology-Multiple Myeloma	1980	1983

Personal Statement:

Prof. Di Raimondo (co-PI, Director of Clinical Division of Hematology) has a recognized expertise in multiple myeloma clinical management and myeloma biology. Prof. Di Raimondo will coordinate all research tasks, supervising and assisting in experimental design, problem solving, data analyses and interpretation. In dedicated weekly lab meetings, he will supervise overall research quality, discuss results and implications, and help to design the next experimental steps in detail. He will also ensure up-to-date exchanges and communication between all internal and external collaborators involved in dedicated monthly meetings, make decisions concerning dissemination and publication strategies, and write the papers.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Catania	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche	Catania, Italy	Full Professor of Hematology	2010	2023
Università degli Studi di Catania	Division of Hematology	Catania, Italy	Associate Professor of Hematology	2001	2010
Ospedale Ferrarotto, then AOUP Policlinico Rodolico San Marco	UOC di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo	Catania, Italy	Director	2008	2022
Ospedale Ferrarotto	UOC di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo	Catania, Italy	Clinical Assistant	1998	2008
MD Anderson Cancer Center	Department of Hematology	Houston, Texas, US	International clinical observer	1998	1998
MD Anderson Cancer Center	Department of Hematology	Houston, Texas, USA	International clinical observer	1994	1994
MD Anderson Cancer Center	Department of Immunology	Houston, Texas, USA	Post-doc fellowship - Multiple Myeloma and angiogenesis	1985	1985

Other awards and honors

- Gilead Clinical Fellowship program (PI, 45,000, for 1 year)
- AIRC IG 2018 (PI, 580,000 euro for 5 years)
- Italian Ministry of Health (Ricerca Finalizzata) 2011-2012 (Host PI, 565,000 euro, for 3 years)
- PON Hippocrates (Host PI, 90,000 €, for 2 years)
- prevenzione e cura della talassemia e di un progetto per la Biobanca delle cellule staminali, finanziati dalla Regione Sicilia
- progetti finalizzati Regione Sicilia (fondi PSN, bando 2008 e seguenti)

Other CV informations

Samothrace - Sicilian MicronanOTech Research And Innovation Center- Spoke 1- WP4 leader
 Active Membership of Scientific Societies: American Society of Hematology, Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology.
 Scientific Committee Member, Scuola Superiore di Catania
 Chief organizer of several ECM events (32 in the last year)
 President of the Sicilian Myeloma Network (SMN), member of GIMEMA- Multiple Myeloma Working group
 Past Scientific Committee Member SIES and SIE
 Principal Investigator of the phase IV trial about pomalidomide in double-refractory MM patients (sponsored by Celgene)
 More than 80 clinical trials (phase 2-3, 46 active in 2022) for novel agents in hematological malignancies
 H-index 63, citations 17922 (Scopus 16.05.2023)

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Reduced Absolute Count of Monocytes in Patients Carrying Hematological Neoplasms and SARS-CoV2 Infection	Article	1173	14 (5)	2022	10.3390/cancers14051173	35267478	1	L
CD200 expression in patients with Multiple Myeloma: Another piece of the puzzle	Article	1616-21	37 (12)	2013	10.1016/j.leukres.2013.08.006	24183830	16	L
Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia: An unmet clinical need	Review	441-449	6 (4)	2013	10.1586/17474086.2013.814845	23991930	5	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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Prognostic assessment and treatment of primary gastric lymphomas: How endoscopic ultrasonography can help in tailoring patient management	Review	179-185	14 (3)	2014	10.1016/j.cml.2013.10.010	24369919	15	L
Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: From diagnosis to follow-up	Review	12993-3005	20 (36)	2014	10.3748/wjg.v20.i36.12993	25278693	33	L
Myeloid Derived Suppressor Cells (MDSCs) are increased and exert immunosuppressive activity together with Polymorphonuclear Leukocytes (PMNs) in chronic myeloid leukemia patients	Article	e101848	9 (7)	2014	10.1371/journal.pone.0101848	25014230	66	L
Bortezomib modulates CHIT1 and YKL40 in monocyte-derived osteoclast and in myeloma cells	Article	226	6	2015	10.3389/fphar.2015.00226	26528182	15	L
Granulocyte-like myeloid derived suppressor cells (G-MDSC) are increased in multiple myeloma and are driven by dysfunctional mesenchymal stem cells (MSC)	Article	85764-85775	7 (52)	2016	10.18632/oncotarget.7969	26967390	73	L
Pomalidomide experience: an effective therapeutic approach with immunomodulatory drugs in a patient with relapsed-refractory multiple myeloma	Review	3-6	13 (5s)	2017	10.2217/fon-2016-0368	28116941	4	L
High BCR λ /ABL/GUSIS levels at diagnosis of chronic phase CML are associated with unfavorable responses to standard-dose imatinib	Article	7189-7198	23 (23)	2017	10.1158/1078-0432.CCR-17-0962	28928163	29	L
Monocytic myeloid-derived suppressor cells as prognostic factor in chronic myeloid leukaemia patients treated with dasatinib	Article	1070-1080	22 (2)	2018	10.1111/jcmm.13326	29218828	36	L
Feasibility, tolerability and efficacy of carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed refractory myeloma patients: A retrospective real-life survey of the sicilian myeloma network	Article	877	8 (6)	2019	10.3390/jcm8060877	31248142	19	L
Management of chronic myeloid leukemia in advanced phase	Review	1132	9	2019	10.3389/fonc.2019.01132	31709190	37	L
Iron regulates myeloma cell/macrophage interaction and drives resistance to bortezomib	Article	101611	36	2020	10.1016/j.redox.2020.101611	32863212	25	L
Inhibition of TLR4 Signaling Affects Mitochondrial Fitness and Overcomes Bortezomib Resistance in Myeloma Plasma Cells.	Article	1999	12 (8)	2020	10.3390/cancers12081999	32707760	20	L
Combined inhibition of bcl2 and bcr-abl1 exercises anti-leukemia activity but does not eradicate the primitive leukemic cells	Article	5606	10 (23)	2021	10.3390/jcm10235606	34884309	3	L
In-vitro NET-osis induced by COVID-19 sera is associated to severe clinical course in not vaccinated patients and immune-dysregulation in breakthrough infection	Article	7237	12 (1)	2022	10.1038/s41598-022-11157-0	35508575	1	L
Venetoclax penetrates in cerebrospinal fluid of an acute myeloid leukemia patient with leptomeningeal involvement	Article	267-270	89 (2)	2022	10.1007/s00280-021-04356-5	34590164	5	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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	Article	1008-1010	107 (4)	2022	10.3324/haematol.2021.279535	34382388	10	L
Clinical outcome of SARS-CoV-2 infections occurring in multiple myeloma patients after vaccination and prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab	Article	1157610	13	2023	10.3389/fonc.2023.1157610	37064138	0	L

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

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Celgene	AOU Policlinico Vittorio Emanuele-U.O.C Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo	2012-2014	INTL7703 Evaluation of pro-survival pathways, included autophagy, in high-risk MDS bone marrow after treatment with 5-azacitidine to restore normal hematopoiesis	Coordinator	35.000,00	na
Celgene	AOU Policlinico Vittorio Emanuele-U.O.C Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo	2015-2017	ITA-051 Exploiting Ikaros and Aiolos in controlling MDSC expansion in Multiple Myeloma	Coordinator	30.000,00	na
PON Hippocrates PON02_00355_2964193	AOU Policlinico Vittorio Emanuele-U.O.C Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo	2010-2013	Detect Arginase using innovative nanotechnology	Collaborator	56.902,00	http://www.ponrec.it/open-data/risultati/distretti-laboratori/pon02_00355_2964193/
Italian Ministry of Health (Call Ricerca Finalizzata)	AOU Policlinico Vittorio Emanuele-U.O.C Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo	2011-2014	Detect MDSC in Multiple Myeloma	Coordinator	315.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp
Italian association for Cancer Research, Italy	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2018-2023	Dissecting and targeting a novel immune-metabolic checkpoint in multiple myeloma. Progetto AIRC Investigator Grant - IG 2018.	Coordinator	565.000,00	https://www.direzione.scientifica.airc.it/funding-for-research/individual-grants/
GILEAD fellowship program, EU	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2019	A systems-thinking driven approach to investigate the contribution of metabolic derangements due to aminoacid deprivation in driving genomic instability in mantle cell lymphoma	Coordinator	25.000,00	https://www.bandigilead.it/vincitori-fellowship-program/Edizione2019
Ministero dell'Università e della Ricerca- PNRR	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2022-2024	HEAL ITALIA - Health Extended Alliance for Innovative Therapies, Advanced Lab-research, and Integrated Approaches of Precision Medicine	Collaborator	114.700.000,00	https://bandi.miur.it/jobs.php/public/job/id_job/103802



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero dell'Università e della Ricerca- PNRR	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2022-2024	Anthem - AdvANced Technologies for Humancentred Medicine	Collaborator	123.000.000,00	https://www.unict.it/en/news-events/anthem-advanced-technologies-humancentred-medicine-call-application
Ministero dell'Università e della Ricerca- PNRR	Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università degli Studi di Catania	2022-2024	Samothrace - Sicilian MicronanOTech Research And Innovation Center-Spoke 1- WP4 leader	Collaborator	20.000.000,00	https://www.mur.gov.it/it/atti-e-normativa/decreto-direttoriale-n-703-del-20-4-2022
Minister of Health- PNRR-MR1-2022-12376853	AOU Policlinico Rodolico San Marco- U.O.C Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo	2023-2025	Promoting Diagnosis and management of AL in Italy (ProDigALity)- WP leader	Collaborator	209.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&id=5883



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Bolli
First Name: Niccolo'

Last name at birth:

Gender: M

Title: Study of genomic evolution of RRMM upon exposure to TCEs

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 03/01/1977

Place of Birth: Perugia

Official H index (Scopus or Web of Science): 37.0

Scopus Author Id:23007469500

ORCID ID:0000-0002-1018-5139

RESEARCH ID:D-4057-2011

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO di Ematologia

Street: via F. Sforza 35

Postcode / Cedex: 20112

Town: Milano

Phone:+393287489471

Phone 2: 0223902917

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Perugia (Italy)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1995	2001
University of Perugia (Italy)	Specialization / Specializzazione	Hematological malignancies- NPM1 mutated AML, study of genomic evolution of myeloid malignancies	2001	2005
University of Perugia (Italy)	PhD	Evaluation of zebrafish as animal model system to study alterations in haematopoiesis promoted by mutations in genes involved in leukemia and other genes involved in RNA processing and splicing	2005	2010

Personal Statement:

Prof. Bolli is an international recognized physician scientist, with a strong clinical and translation interest on research on multiple myeloma genomics. His work on myeloma genomics has been mostly focused on characterizing the genomic spectrum of alterations in this malignancy, the heterogeneity and clonal evolution from diagnosis of pre-malignant conditions to chemoresistant samples. Prof. Bolli will be in charge to study the genomic evolution of RRMM patients upon exposure to TCEs teclistamab, talquetamab and elnratamab.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School	Department of Pediatric Oncology	Boston, MA, USA	Post-doctoral fellow working on Zebrafish as animal model system to study alterations in haematopoiesis promoted by mutations in genes involved in leukemia and other genes involved in RNA processing and splicing.	2007	2011
University of Cambridge - Addenbrooke's Hospital	Wellcome Trust Sanger Institute	Cambridge, UK	Academic Clinical Lecturer/Honorary Clinical Fellow in Hematology. Research field: evaluation of the influence of splice factor genes mutations in haematopoiesis.	2011	2015
University of Milan - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano	Dipartimento di Ematologia ed Oncematologia Pediatrica	Milan, Italy	Associate Professor of Hematology and Consultant in Hematology. Research field: characterizing the genomic spectrum of alterations in hematological malignancies. Study of the heterogeneity and clonal evolution from diagnosis to chemoresistant samples.	2015	2020
University of Milan - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Laboratorio di Ematologia	Milan, Italy	Associate Professor of Hematology and Consultant in Hematology. Research field: study of evolutionary aspects of pre-clinical and pre-malignant evolution of plasma cell dyscrasias.	2020	2023

Other awards and honors

2019: Italian National Academic Qualification as Full Professor

2013: Italian National Academic Qualification as Associate Professor

2013: First prize "Under 40 in Hematology"-SIE

2012: Winner of the Young Scientist Award at the 17th EHA meeting: abs Whole Exome Sequencing Defines Clonal Architecture and Genomic Evolution in Multiple Myeloma.

2011: Winner of a Lady Tata Award.

2006: Winner of the Grazia Caiani Bartocci Award

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
American-Italian Cancer Foundation (AICF) International Fellowship Award.	Dana-Farber Cancer Institute/Harvard Medical School	2007-2009	A ZEBRAFISH MODEL TO STUDY EXPRESSION AND FUNCTION OF THE NPM1 GENE AND NPM LEUKEMIC MUTANTS	Coordinator	63.987,00	--



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Leukemia and Lymphoma Society Career Development Program Special Fellow Award.	Dana-Farber Cancer Institute/Harvard Medical School	2009-2011	IN VIVO ANALYSIS OF AML-ASSOCIATED MUTANT NUCLEOPHOSMIN FUNCTION IN ZEBRAFISH MYELOPOIESIS	Coordinator	178.249,50	https://www.lls.org/research/career-development-program-cdp-0
Starter grant for academic clinical lecturers from the Academy of Medical Sciences	University of Cambridge	2012-2013	Creation Of A Conditional Knock-In Mouse Model To Investigate The Consequences Of Mutated Sf3b1 In Haematopoiesis.	Coordinator	30.000,00	--
EHA fellowship from the European Haematology Association	University of Cambridge	2012-2014	A SYSTEMATIC APPROACH TO UNCOVER GENETIC MODIFIERS OF THE PHENOTYPIC LANDSCAPE IN JAK2V617F+ MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS	Coordinator	72.000,00	https://ehaweb.org/research/grants/research-grants/
My First AIRC grant from the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori	2016-2018	Functional genomic and transcriptomic analysis of drug-resistant myeloma	Coordinator	188.000,00	https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/my-first-airc-grant
Consolidator Grant from the European Research Commission (ERC)	University of Milan	2019-2024	Spontaneous evolution and clonal heterogeneity in monoclonal gammopathies: from mechanisms of progression to clinical management ζ BECOMING ζ .	Coordinator	1.998.781,00	https://erc.europa.eu/apply-grant/consolidator-grant
Institutional grant from the Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Fondazione IRCCS Ca- Granda Ospedale Maggiore Policlinico	2021-2023	Functional genomic analysis of clonal heterogeneity in de novo acute myeloid leukemia of the elderly at the single cell level: implications for diagnosis and response to venetoclax treatment.	Coordinator	100.000,00	https://www.policlinico.mi.it/chiamo/organigramma/grants-office
Investigator Grant n. 25739 from the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)	Fondazione IRCCS Ca- Granda Ospedale Maggiore Policlinico	2022-2026	Single-cell serial dissection of neoplastic clones in multiple myeloma to pinpoint ontogenesis, MRD and relapse.	Coordinator	865.000,00	https://www.direzione.scientifica.airc.it/funding-for-research/individual-grants/



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
International Myeloma Society (IMS) and Paula and Rodger Riney Foundation Translational Research Award	Fondazione IRCCS Ca- Granda Ospedale Maggiore Policlinico	2023-2024	Functional screens on single-cell transcriptomes of genotypically-defined minimal residual disease cells to unravel specific vulnerabilities of treatment resistant multiple myeloma (FUTURE)	Coordinator	248.490,00	https://www.myelomasociety.org/grants/international-myeloma-society-ims-and-paula-and-rodger-riney-foundation-translational-research-grant/
Proof-of-concept Grant from the European Research Commission	University of Milan	2023-2024	Personalized prognosis in smoldering myeloma through automated analysis of mutational signatures	Coordinator	150.000,00	https://erc.europa.eu/apply-grant/proof-concept



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Lazzaroni
First Name: Francesca

Last name at birth:
Gender: F

Title: Study of genomic evolution of RRMM upon exposure to TCEs

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 17/06/1984

Place of Birth: milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 7.0

Scopus Author Id:55537027400

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO di Ematologia

Street: via francesco sforza 35

Postcode / Cedex: 20122

Town: milano

Phone:+393402229681

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan (Italy)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnologies in multiple myeloma evolution	2004	2007
University of Milan (Italy)	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biotechnologies and molecular medicine in multiple myeloma evolution	2007	2009
University of Milan (Italy)	PhD	Biotechnologies in multiple myeloma evolution	2009	2013

Personal Statement:

Dr. Lazzaroni is an outstanding scientist with a peculiar expertise in genomic evolution by NCS techniques. Dr. Lazzaroni will be responsible for the comprehensive genomic characterization of BM samples collected at different timepoints and downstream analysis. She contributed to the experimental set-up required for the successful identification of genomic aberrations of the BM PC niche and their derangement during disease evolution.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Uppsala University	Department of Immunology, Genetics and Pathology, Science for Life Laboratory BMC	Uppsala	Guest post-doc researcher at Ulf Landegren and Ola Soderberg Group	2014	2014
Lund University	Dept. Biomedical Engineering, Div. Nanobiotechnology	Lund	Guest post-doc researcher at Thomas Laurell Group	2016	2016
School of Medicine, University of Milan, Milan, Italy	Department of Biotechnology and Translational Medicine	Milan, Italy	Post-doc research fellow	2013	2015
School of Medicine, University of Milan, Milan, Italy	Department of Health Sciences	Milan, Italy	Post-doc research fellow- Assegno di ricerca tipo A	2015	2017
University of Lausanne	Department of Biochemistry	Lausanne (Switzerland, CH)	Post-doc research fellow	2017	2018
IFOM	FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation, ETS	Milan, Italy	Post-doc fellow	2018	2022
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Laboratorio di Ematologia	Milan, Italy	Post-doc fellow	2022	2023

Other awards and honors

2016: Fellowship C.M. Leric Foundation for research activity at Lund University

2014: Fellowship C.M. Leric Foundation for research activity at Uppsala University

2012-2013: Fellowship for a project ζ Leukemic Stem Cell Study- Primary Cell Cultures ζ . Foundation of Blood Disease

2010-2012: Fellowship for a project ζ Characterization of transcriptional patterns in hematopoietic stem cell fraction in patients affected by Acute Myeloid Leukemia and Healthy Donors ζ

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Investigator Grant n. 25739 from the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)	Fondazione IRCCS Ca- Granda Ospedale Maggiore Policlinico	2022-2026	Single-cell serial dissection of neoplastic clones in multiple myeloma to pinpoint ontogenesis, MRD and relapse.	Collaborator	865.000,00	https://www.direzione.scientifica.airc.it/funding-for-research/individual-grants/



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Marchesini

First Name: Matteo

Last name at birth:

Gender: M

Title: 3D modelling of bone marrow microenvironment in high risk RRMM

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 31/07/1980

Place of Birth: TERNI

Official H index (Scopus or Web of Science): 10.0

Scopus Author Id:55811771000

ORCID ID:0000-0001-9489-7899

RESEARCH ID:AAC-4629-2022

Contact address

Current organisation name: IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: SSD EMATOLOGIA E TRAPIANTI CSE

Street: Via Piero Maroncelli, 40

Postcode / Cedex: 47014

Town: Meldola

Phone:+393393521152

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Perugia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Genomic instability in hematological neoplasms	1999	2006
University of Perugia/Istituto Europeo di Oncologia (IEO) Milano, Italy	PhD	Biology of the genomic instability in leukemia	2007	2011

Personal Statement:

Dr. Marchesini is a senior researcher of the Immuno-Hematology Unit. Dr. Marchesini's research focuses on the role of chromosomal aberrations including telomeric dysfunctions in cancer. He is leading a project focused on the dissection of cellular processes of acquired resistance to therapy in MM with the main goal to identify new molecular targets and new effective compounds for the treatment of MM refractory to conventional therapies. Dr. Marchesini will be in charge of 3D modelling of interactions between selected subclones resistant to TCE, endothelial and mesenchymal cells.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
MD Anderson Cancer Center (MDACC)	Department of Genomic Medicine	Houston (TX), USA	Post-Doctoral Research Fellow	2012	2014
MD Anderson Cancer Center (MDACC)	Department of Leukemia	Houston (TX), USA	Post-Doctoral Research Fellow	2014	2017
University of Parma (UNIPR)	Department of Medicine and Surgery	Parma, Italy	Instructor	2017	2021
Biosciences Laboratory, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori (IRST)	Biosciences Laboratory, Translational Hematology Unit -	Meldola, Italy.	Principal Investigator	2021	2023

Other awards and honors

SOHO Young Investigator Program (YIP), UT MDACC, Houston (TX), USA.

Paladini Italiani della Salute, Prime Minister's Office, Campidoglio, Rome, Italy.

SOHO-Italy Young Investigator Program (YIP), IRST/MDACC, Rome, Italy.

ASH Abstract Achievement, Orlando, Florida (FL), USA.

ASH Abstract Achievement, San Diego (CA), USA.

I-SWEEP Olympiad Science, Houston (TX), USA.

ASH Abstract Achievement, Orlando, Florida (FL), USA.

ASH Abstract Achievement, San Francisco (CA), USA.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Beat-Leukemia/Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES)	Translational Hematology and Chemogenomics Lab. Department of Medicine Via Gramsci 14, 43126 Parma, Italy Università degli Studi di Parma (http://www.unipr.it)	2021	Targeting EVI-1 in 3q26 acute myeloid leukemia	Coordinator	30.000,00	https://www.beat-leukemia.org/index.asp
Pfizer, NY, USA-Competitive Research Grant RFP: Pre-clinical & Translational Research in Multiple Myeloma	Translational-Hematology Unit IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" (IRST) Via Piero Maroncelli 40, 47014, Meldola (FC) https://www.irst.emr.it/it/	2022	Clinical and molecular characterization of newly diagnosed Multiple Myeloma to unveil mechanisms of chemoresistance: a step forward to tailored therapies for high-risk/refractory Multiple Myeloma	Coordinator	137.115,00	https://www.pfizer.com/ https://www.pfizer.com/about/programs-policies/grants/competitive-grants



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Cerchione

First Name: Claudio

Last name at birth: Cerchione

Gender: M

Title: RRMM Patients recruitment

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 19/02/1984

Place of Birth: Napoli

Official H index (Scopus or Web of Science): 14.0

Scopus Author Id:26029719600

ORCID ID:0000-0002-9104-5436

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: SSD EMATOLOGIA E TRAPIANTI CSE

Street: Via Piero Maroncelli 40

Postcode / Cedex: 47014

Town: Meldola

Phone:+393475533565

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Newer biomedical and Surgical treatments, Department of Clinical Medicine and Surgery - University Federico II, Naples, Italy	PhD	Multiple Myeloma	2014	2017
University Federico II, Naples, Italy	Specialization / Specializzazione	Final Thesis about Myelodysplastic Syndromes	2009	2014
University Federico II - Napoli	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	(Final thesis in Hematology; New TKI in CML	2002	2008

Personal Statement:

As PI in several phase 1-2 trials involving novel immunotherapies in MM and member of the EMN board for RRMM, Dr. Cerchione will provide his expertise to develop a tailored approach in RRMM setting, and he will select patients treated with TCEs in the real life setting.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRST IRCCS Meldola (FC) ; Italy	Division of Hematology	Meldola (FC) ; Italy	In charge for Clinical management of Multiple Myeloma/MGUS - outpatients setting.	2018	2023
University Federico II	Division of Hematology	Napoli	Post doc fellow	2017	2018



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Other awards and honors

2018 Clinical Research Training Program in Hematology scholar

Member of scientific societies:

ASH (American Society of Hematology)

EHA (European Society of Hematology)

SOHO (Society of Hematologic Oncology)

SIE (Società Italiana di Ematologia)

SIES (Società Italiana di Ematologia Sperimentale)

AIL (Associazione Italiana contro le Leucemie, Linfomi, Mielomi)

AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica)

ACLTI (Associazione contro le Leucemie e i Tumori dell'Infanzia)

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



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: SOLIMANDO

First Name: ANTONIO GIOVANNI

Last name at birth: Solimando

Gender: M

Title: Functional characterization of cell adhesion in RRMM patients with extramedullary disease

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Bari

Date of birth: 04/05/1985

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

Scopus Author Id:55253101400

ORCID ID:0000-0002-2293-9698

RESEARCH ID:U-7152-2018

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J)

Street: Piazza Giulio Cesare, 11

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393755660900

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
"Aldo Moro" Bari University, Faculty of Medicine and Surgery, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Experimental thesis defense : ζHypoxia inducible factor 1-alpha and multiple myeloma bone marrow angiogenesis: state of the art and experimental results in 42 patients.ζ	2005	2011
"Aldo Moro" Bari University - Internal Medicine Post Graduate School	Specialization / Specializzazione	Junctional adhesion molecule-A (JAM-A) as a prognostic factor and new therapeutic target in multiple myeloma.ζ Phenotypic and functional study of bone marrow plasma cells and endothelial cells: Experimental study on 177 patients	2012	2017
"Aldo Moro" Bari University Dept. of Biomedical Sciences and Human Oncology	PhD	Multiple myeloma	2016	2020

Personal Statement:

MD, PhD, Research Fellow and Assistant Professor of Internal Medicine. Dr. Solimando has a great expertise in haematology clinical and experimental research, and his skills have been enriched by the experience as Post-PhD fellow at Interdisciplinary Center for Clinical Research Laboratory (ZEMM), UKW, Germany, where he has collaborated with Prof. H Einsele, a referenced scientist of MM research.

Dr. Solimando will be in charge of cellular and molecular characterization of microenvironment cells involved in resistance to TCE, with a particular regard to extramedullary disease. In the outpatients' setting he will select patients undergoing



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

salvage immuno-therapy.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University Hospital of Würzburg	Hematology and Oncology Unit and Interdisciplinary Center for Clinical Research Laboratory, Department of Internal Medicine II	Würzburg, Germany	MD Internist, Physician fellow in Haemato-oncology	2018	2019
Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari	Internal Medicine ζG. Baccelliζ	Bari, Italy	Researcher tenured as RTD-A, MD PhD Internist, Attendant Physician	2019	2021
Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari	Internal Medicine ζG. Baccelliζ	Bari, Italy	Researcher tenured as RTD-B, MD PhD Internist, Attendant Physician	2021	2022

Other awards and honors

Abstract Achievement Award 61st ASH Annual Meeting

Abstract Achievement Award 7° Workshop ITALIAN SOCIETY OF EXPERIMENTAL HAEMATOLOGY

Young Investogator Award, Annual meeting of the German, Austrian and Swiss Societies of Hematology and Medical Oncology

Abstract Achievement Award ASH 58th International Meeting

2021 Habilitation as Associate Professor (National Scientific Qualification) in Internal Medicine.

2018 Certified Internal Medicine Specialist, Medical Board of Bayern, Germany.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Bologna, Italy	Alma Mater Studiorum University of Bologna, Ital, Prof. Cavo	2023	StreaMMing: the dynamics of Multiple Myeloma minimal residual disease in the peripheral blood stream". AIRC IG2018-22059 RF-2016-02362532	Collaborator	152.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostriricercatori/michele-cavo
University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy	Horizon Europe Seeds, Prof. Calamita	2022	Sepsi: studio clinico-traslazionale, nuovi biomarcatori e target farmacologici machine learning per la medicina personalizzata e profili giuridici. Horizon Europe Seeds Uniba (D.R. 1940 del 04/06/2021).	Collaborator	50.000,00	Horizon Europe Seeds



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy	CN3 - Centro Nazionale di Ricerca, Spoke 2, Prof. Boffi	2022	"Sviluppo di terapia genica e Famaci con tecnologia a RNA"	Collaborator	953.697,00	https://www.uniba.it/it/ricerca/finanziamenti-alla-ricerca/progetti-pnrr-uniba
University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy	University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy, Prof. Storlazzi	2021-2016	Amplified gene transcripts as new biomarkers for patient stratification in Small Cell Lung Cancer with MYCL/MYC gains	Collaborator	115.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/cleliatiziana-storlazzi



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: DESANTIS

First Name: VANESSA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Functional characterization of cell adhesion in bone marrow RRMM

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 11/07/1986

Place of Birth: Bari

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

Scopus Author Id:56652343500

ORCID ID:0000-0003-1942-2601

RESEARCH ID:AAW-8994-2021

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRe-J)

Street: Policlinico di Bari, Piazza Giulio Cesare 11

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393274397352

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Biotechnology for the innovation of processes and products (University of Bari)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Mutations of BRCA1 and BRCA2 in breast cancer and their relation with the angiogenesis. The experimental project has been published: Saponaro et al. PLoS One 2013.	2005	2010
Medical Biotechnology and Molecular Medicine (University of Bari)	Master's Degree / Laurea Magistrale	Bone marrow Cancer Associated Fibroblasts (CAFs) parallel multiple myeloma progression in patients and mice: in vitro and in vivo studies. The experimental project has been published: Frassanito et al. Leukemia 2014	2010	2013
Biomolecular, Pharmaceutical and Medical Sciences, University of Bari Medical School, Italy	PhD	Cancer Associated Fibroblasts (CAFs) in patients with multiple myeloma as a new therapeutic strategy	2014	2016

Personal Statement:

Dr. Desantis Vanessa, PhD and Assistant Professor of Pharmacology (Bari University), South Italy. As PhD, then as AIRC fellow and now as Researcher, Dr. Desantis has acquired strong skills in cutting-edge technologies: cell biology, immunological assays (FISH, IF, HIC, ISH, ELISA), in vitro and ex vivo functional assays, nucleic acid purification and handling and flowcytometry. She also acquired in vivo competences on mouse and rat model for drugs, tumors implantation and surgical devices and procedures. She focused our



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

studies on BM microenvironment in MM progression and drug resistance.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari Medical School	Internal Medicine G. Baccelli	Bari, Italy	PhD Internist	2014	2016
University of Bari Medical School	Internal Medicine G. Baccelli	Bari, Italy	AIRC Fellow	2017	2019
University of Bari Medical School	Pharmacology Section	Bari, Italy	Researcher tenured as RTD-A	2020	2023

Other awards and honors

Award for the best poster presented, National Congress of the Italian Society of Internal Medicine 2022

Award for the best pre-clinical work "Francesco Mauro" at Società Italiana di Citometria

Award for the best poster presented, National Congress of the Italian Society of Internal Medicine

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy	Associazione Italiana per la ricerca sul Cancro (AIRC), Investigator Grant n.14095. AIRC IG_2013	2013	Bone marrow fibroblast in patients with multiple myeloma as protective cells and target for treatment	Collaborator	16.000,00	https://www.airc.it
University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy	European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) OVER-MyR, n. 278706.	2015	Overcoming clinical relapse in multiple myeloma by understanding and targeting the molecular causes of drug resistance	Collaborator	2.999.498,00	https://cordis.europa.eu/project/id/278706/
University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy	Horizon Europe Seeds	2023	Telemedicine for Obesity and Quality of Life Education. Horizon Europe Seeds Uniba (D.R.1940 del 04/06/2021)	Collaborator	50.000,00	Horizon Europe Seeds



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

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

Last Name: GRASSO
First Name: STEPHANIE

Last name at birth:
Gender: F

Title: Cell processing, DNA extraction

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 13/06/1993

Place of Birth: catania

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

Scopus Author Id:57901569600

ORCID ID:0009-0005-6766-4148

RESEARCH ID:IAQ-9739-2023

Contact address

Current organisation name: A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: AOU Policlinico Rodolico San Marco, U.O.C. Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo

Street: Via Santa Sofia 78

Postcode / Cedex: 95123

Town: catania

Phone:+393403558202

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Degree in Environmental Toxicology	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Development of an analytical method for the determination of psychiatric drug in bone matrices	2012	2019
University of Catania, Degree in Cellular and Molecular Biology	Master's Degree / Laurea Magistrale	Tumor metabolism in breast cancer cells	2019	2021

Personal Statement:

Dr. Grasso is a talented junior scientist who will be in charge of human samples collection, isolation of cells of interest, DNA and RNA extraction, samples delivery to other centers, and data management.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Catania	Medical, surgery Sciences and Advanced Technologies (Forensic Toxicology Laboratory)	Catania	Intern	2017	2019
University of Catania	Department of biomedical and biotechnological science (Biochemistry Laboratory)	Catania	Intern	2021	2021
University Hospital of Catania	Clinical Division of Hematology	Catania	clinical research coordinator	2021	2023

Other awards and honors

na

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



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

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

Last Name: Riccobene

First Name: Carla

Last name at birth:

Gender: F

Title: Small molecules screening

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 04/11/1995

Place of Birth: Catania

Official H index (Scopus or Web of Science): 1.0

Scopus Author Id:57901569700

ORCID ID:0

RESEARCH ID:IAR-5213-2023

Contact address

Current organisation name: A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: AOU Policlinico Rodolico San Marco, U.O.C. Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo

Street: Via Santa Sofia 78

Postcode / Cedex: 95123

Town: Catania

Phone:+393497368087

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Degree in pharmacy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	chemical-pharmaceutical aspects of the active ingredients	2014	2019

Personal Statement:

Dr. Riccobene is a talented pharmacist involved in clinical trials as research pharmacist. She will be in charge of small molecules screening to validate potential targetable endpoints identified in the project to overcome resistance to TCEs.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Catania	Pharmacy Division	Catania	research pharmacist	2019	2023

Other awards and honors

na

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



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

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



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
DI RAIMONDO FRANCESCO	Maintenance Treatment and Survival in Patients with Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis	Review	1389-1397	4 (10)	2018	10.1001/jamaoncol.2018.2961	30098165	57	O
DI RAIMONDO FRANCESCO	Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma	Article	497-503	128 (4)	2016	10.1182/blood-2016-02-700872	27226434	138	O
Cerchione Claudio	Gene Expression Profiling in Multiple Myeloma: Redefining the Paradigm of Risk-Adapted Treatment	Review	820768	12	2022	10.3389/fonc.2022.820768	35211412	2	F
DESANTIS VANESSA	Leading Role of the Immune Microenvironment in Multiple Myeloma: A New Target with a Great Prognostic and Clinical Value	Review	2513	11	2022	10.3390/jcm11092513	35566637	8	F
SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	Junctional adhesion molecule C expression specifies a CD138low/neg multiple myeloma cell population in mice and humans	Article	2195-2206	6 (7)	2022	10.1182/bloodadvances.2021004354	34861679	6	O
SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	The Route of the Malignant Plasma Cell in Its Survival Niche: Exploring "Multiple Myelomas"	Review	3271	14 (13)	2022	10.3390/cancers14133271	35805041	3	F
Cerchione Claudio	Cart ζ cell therapy: Recent advances and new evidence in multiple myeloma	Review	2639	13 (11)	2021	10.3390/cancers13112639	34072068	11	L
Cerchione Claudio	Daratumumab for the Management of Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current and Emerging Treatments	Review	624661	10	2021	10.3389/fonc.2020.624661	33680948	28	L
Marchesini Matteo	Targeting Oncogenic Notch Signaling with SERCA Inhibitors	Article	8	14(1)	2021	doi.org/10.1186/s13045-020-01015-9	33407740	17	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	Halting the vicious cycle within the multiple myeloma ecosystem: blocking JAM-A on bone marrow endothelial cells restores angiogenic homeostasis and suppresses tumor progression	Article	1943-1956	106 (7)	2021	10.3324/haematol.2019.239913	32354870	41	F
Marchesini Matteo	Blockade of Oncogenic Notch1 with the New SERCA Inhibitor CAD204520 in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia	Article	678-697	27(6)	2020	10.1016/j.chembiol.2020.04.002	305996	16	F
DESANTIS VANESSA	Mechanisms of Resistance to Anti-CD38 Daratumumab in Multiple Myeloma	Review	167	9 (1)	2020	10.3390/cells9010167	31936617	46	O
DI RAIMONDO FRANCESCO	Inhibition of TLR4 Signaling Affects Mitochondrial Fitness and Overcomes Bortezomib Resistance in Myeloma Plasma Cells	Article	1999	12 (8)	2020	10.3390/cancers12081999	32707760	20	L
DESANTIS VANESSA	Bone marrow fibroblasts overexpress miR-27b and miR-214 in step with multiple myeloma progression, dependent on tumour cell-derived exosomes	Article	241-253	247 (2)	2019	10.1002/path.5187	30357841	65	O
Bolli Niccolo'	Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups	Article	2604-2616	32 (12)	2018	10.1038/s41375-018-0037-9	29789651	109	F
Bolli Niccolo'	Genomic patterns of progression in smoldering multiple myeloma	Article	3363	9 (1)	2018	10.1038/s41467-018-05058-y	30135448	124	F
Bolli Niccolo'	Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma	Article	587-597	132 (6)	2018	10.1182/blood-2018-03-840132	29884741	255	O
DESANTIS VANESSA	Rhu-Epo down-regulates pro-tumorigenic activity of cancer-associated fibroblasts in multiple myeloma	Article	1251-1258	97 (7)	2018	10.1007/s00277-018-3293-x	29589107	13	F
SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	Bone marrow endothelial cells sustain a tumor-specific CD8+ T cell subset with suppressive function in myeloma patients.	Article	e1486949	8 (1)	2018	10.1080/2162402X.2018.1486949	30546939	41	O
SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	JAM-A as a prognostic factor and new therapeutic target in multiple myeloma.	Article	736-743	32 (3)	2018	10.1038/leu.2017.287	29064484	49	F
Marchesini Matteo	ILF2 Is a Regulator of RNA Splicing and DNA Damage Response in 1q21-Amplified Multiple Myeloma. Cancer Cell	Article	88-100	32(1)	2017	10.1016/j.ccell.2017.05.011	PMC5593798	16	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

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
DESANTIS VANESSA	Halting pro-survival autophagy by TGFβ inhibition in bone marrow fibroblasts overcomes bortezomib resistance in multiple myeloma patients	Article	640-648	30 (3)	2016	10.1038/leu.2015.289	26487273	59	O
Cerchione Claudio	18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in the prediction of outcome of patients with multiple myeloma: A comparative study	Article	303-308	40 (4)	2015	10.1097/RLU.0000000000000696	25608167	27	O
Marchesini Matteo	Telomere dysfunction drives aberrant hematopoietic differentiation and myelodysplastic Syndrome	Article	644-657	27 (5)	2015	10.1016/j.ccell.2015.04.007	25965571	77	O
Marchesini Matteo	PML is required for telomere stability in non-neoplastic human cells	Article	1811-1821	35(14)	2015	10.1038/onc.2015.246	PMC4830905	20	F
DI RAIMONDO FRANCESCO	Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival.	Article	634-640	32 (7)	2014	10.1200/JCO.2013.52.0023	24449241	183	O
DI RAIMONDO FRANCESCO	Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma	Review	895-905	371 (10)	2014	10.1056/NEJMoa1402888	25184862	576	O
Bolli Niccolo'	Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma	Article	640	5	2014	10.1038/ncomms3997	24429703	640	F
Bolli Niccolo'	Signatures of mutational processes in human cancer	Article	258	502(7470)	2013	10.1038/nature12477	23945592	6395	O

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

** Autocertificated

3 - Ethics

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea



NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

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

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



 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

4 - Call-specific questions

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

5 – Description Project

Summary description

This multi-disciplinary project integrates expertise and cutting-edge technologies to investigate mechanisms of refractoriness to T-cell engagers (TCE) in multiple myeloma (MM).

To this end, we will identify at single cell level (scRNASeq) genetic determinants of resistance to TCE of bone marrow (BM) plasma cells (PCs), T-cells, endothelial cells and macrophages, poorly investigated in the setting of relapsed-refractory (RR) MM patients. By using genetic tools (CRISPR Cas9), prioritized targets of BM cell components will be modulated in vitro in bioactive 3D models of BM niche (scaffolds) and extramedullary disease (spheroids) to validate previous findings and



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

mechanistically describe the process of resistance to therapy. This study offers a unique opportunity to advance our understanding of MM RR to immunotherapy and develop more effective novel targeted therapies for this challenging disease.

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

Multiple myeloma (MM) is a challenging chronic disease that often requires patients to progress through multiple lines of therapy, leading to increased healthcare resource utilization and costs. T-cell engagers (TCEs) are an emerging class of anti-MM agents that redirect the T-cell response to tumor surface antigens, resulting in cytotoxicity of MM cells. The TCEs Teclistamab and Talquetamab have recently been granted Priority Medicines designation by EMA, given alone or in combination continuously.

However, recent data suggest that T-cell entry into the MM niche depends on target recognition and co-stimulation, which are largely impaired by microenvironment composition and neoplastic genomic derangements. In RR-MM, there are a variety of distinct subclones within the tumor population, with a supposed specific ability to co-evolve with the surrounding MM microenvironment, which has been poorly investigated until now.

To address this knowledge gap, we will perform at the single-cell level a broad immunophenotypic, genomic, and transcriptomic characterization of MM clonal co-evolution with its microenvironment, including T-cells, endothelial, and mesenchymal cells in responders (R) and non-responders (NR) MM patients treated with TCEs. This will involve the use of single-cell sequencing and multi-parameter flow cytometry to investigate the molecular interactions between MM cells and the microenvironment that contribute to treatment resistance.

Description and distribution of activities of each operating unit

This multi-disciplinary project will be extended to the efforts of the following Units (UO): Policlinico Rodolico San Marco, Catania (UO1); Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano (UO2); IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori" (UO3); University of Bari (UO4).

Patients with RR MM undergoing immunotherapy with TCEs directed against B cell maturation antigen (BCMA) will be enrolled by UO1, UO2 and UO3 in accordance with the Declaration of Helsinki. These indicated UOs will collect matched peripheral and bone marrow samples, before the first drug infusion, at the achievement of clinical response (generally occurring within 60 days) and at relapse or lack of response, according to clinical monitoring. Diagnostic leftovers of biological samples will be banked and clinical data will be collected prospectively, expanding an established network involving.

UO2 will inform this study on the geno-transcriptomic profiling of the RR MM niche applying cutting-edge biomolecular approaches (aim #1). This activity includes single cell RNA sequencing (scRNASeq) combined with immune labelling of PCs and T cells (CITE-seq), scTCR molecular profiling and tailored bioinformatic data analysis that will allow for the defining of cell clonality, including the TCR rearrangements.

Isolation and characterization of bone marrow microenvironmental cell components, such as endothelial and macrophages, is a further contribution in the understanding of the physiologic cellular interactions within the bone marrow niche of RR MM. UO4 will contribute to this activity (aim #2) by isolating endothelial and macrophages using enzymatic digestion coupled with magnetic beads separation. Isolated cells will be analyzed by immunophenotyping and employed in functional assays to better define the cell to cell interactions and the response to anti-BCMA T-cell engagers. In support of this activity, UO1 will contribute specifically on the characterization of RR-MM T cell repertoire.

UO3 and UO1 will collaborate closely for the development of in vitro 3D models of BM niche and extramedullary disease phenocopying the condition of MM with RR to TCEs-based immunotherapy. The indicated UOs will collaborate for the engineering of gene expression findings derived from aim #1 and aim #2 in the setting of 3D cell co-culture models MM resistant to immunotherapy. Leveraging gene expression tools, as well as CRISPR Cas9-based technology, cell line models of the different components of BM will be genetically engineered and structured in bioactive matrixes resembling the extracellular matrix of BM or extramedullary tumor sites to study the contribution of cell type-specific alterations in the process of RR to immunotherapy (aim#3). All these results will be integrated by UO1, in a mathematical modeling based on a System Thinking (ST) approach to study system dynamics of complex diseases, as part of her SMAC (Centre for 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

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Study of the Systemic Dynamics of Complex Diseases) center, cofounded in collaboration with University Ca' Foscari in Venice.

All the UO listed above in this section are technically and intellectually proficient to conduct the experimental procedure that have been assigned by the PI of this project.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Geno-transcriptomic signature of PCs in RRMM patients undergoing bispecific antibodies.

The genomic landscape of the asymptomatic stages and the symptomatic ones have been extensively described (Bolli et al., 2014; Bolli et al., 2018; Morgan et al., 2012). In this aim, we will biologically characterize patients with RR MM undergoing immunotherapy with bispecific antibodies directed against B cell maturation antigen (BCMA), to identify patient-specific clonal features within the PCs compartment and other BM resident cells. Taking into account that compromised tumor microenvironment (TME) during MM progression was highlighted, we will separate the CD138pos from the CD138neg portion. We will dissect the geno-transcriptomic landscape of the tumor applying combined cutting-edge single cell approaches to link the genomic architecture of the tumor with its transcriptome and the expression of peculiar protein markers.

In this task, we will prospectively enroll 10 RR MM patients, at UO1-2-3, in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients will be diagnosed according to standard International Myeloma Working Group criteria. Over the period of funding, the symptomatic MM patients will undergo a specific immunotherapeutic treatment with T cell engagers bispecific antibodies directed against BCMA and will be followed-up during the whole duration of the therapeutic program. All patients will be biopsied at three different timepoints: pre-therapy, at the achievement of clinical response and at relapse or any lack of response.

Task 1.1: Depiction of the pheno-geno-transcriptomic landscape of MM patients undergoing TCEs immunotherapy
Here, we will separate the CD138pos and the CD138neg fraction by magnetic beads (Miltenyi Biotec). Then the CD138neg will be also enriched for CD3pos and the resulting sorted populations (CD138pos and the CD138neg/CD3pos) will be mixed and analyzed together. The remaining flowthrough will be frozen in a vital solution for further analysis. Before being processed and loaded on the Chromium machine, cells will be incubated with specific CITE-seq antibodies able to mark specifically PCs (i.e. CD138, CD38, CD56, BCMA) and T cells (i.e. CD3, CD8A, CD8B, TIM3). We will use the 5' chemistry to infer the transcriptome and the TCR specific rearrangements, simultaneously, following the standard 10x Genomics workflow. Given that the GOT protocol (Nam, 2019) is already implemented, a small part of the obtained cDNA will be used for targeted gene amplification, using primers specific for gene mutations for TNFRSF17 (BCMA encoding gene). scRNAseq and scTCR libraries will be sequenced in service on Illumina Novaseq6000 with a 150bp paired-end approach reaching at least 100000 and 15000 reads/cell, respectively. The GoT libraries will be sequenced on the Illumina MySeq instrument at a coverage depth of 1Gb per sample at the genomic core facility of the my institution.

Task 1.2: Single cell bioinformatic analysis

The bioinformatic analysis will be conducted using the Seurat R package. Following stringent quality control and filtering steps, sample datasets will be integrated and visualized by the uniform manifold approximation and projection (UMAP) method. Afterwards, we will perform an automated cell assignment anchoring cell clusters to a pre-annotated dataset of whole BM cells as recently published by the Satija lab and cell atlas release (Hao et al., 2021; Domínguez Conde et al., 2022), to define the cell types composing the sample, using also on the CITE-seq antibodies expression levels. Then, we will define cell clonality including the TCR rearrangements in the Seurat object to link specific cell types to their clonotypes and to detect in cells phenotypically different from PCs. Moreover, considering of the clonal background of the tumor, we will apply the Numbat (Gao, 2022) and the Fuscia (Foltz, 2020) tools, in order to define two main clonal markers of PCs dys

Specific aim 2

Uncovering the Molecular Interactions Between Multiple Myeloma Cells, Endothelial Cells, and Macrophages in Refractoriness to Anti-BCMA T-cell Engagers.



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

T2.1 Evaluation of Endothelial Cells, and Macrophages in Refractoriness to Anti-BCMA T-cell Engagers.

The objective of this aim is to investigate the potential role of endothelial cells and macrophages in refractoriness to anti-BCMA T-cell engagers in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma using in vitro and ex vivo techniques with both cell lines and patient-derived samples. The project aims to identify the specific molecular interactions between myeloma cells, endothelial cells, and macrophages that contribute to treatment resistance and to develop new therapeutic approaches targeting these cell types to enhance the efficacy of anti-BCMA T-cell engagers. The following in vitro and ex vivo techniques will be employed. To perform in vitro co-culture assays, multiple myeloma cell lines will be co-cultured with endothelial cells and macrophages isolated from MM patients to investigate the effects of anti-BCMA T-cell engagers on cell viability, migration, proliferation, and apoptosis. A supervised modelling approach is preferable in 3D modelling of the MM bone marrow niche due to the critical roles of endothelial cells and macrophages in the tumor microenvironment and their challenging harvest from the bone marrow. Including these cell populations intentionally in the model allows for better recapitulation of the complexity of the bone marrow niche and study of intercellular interactions. A top down high-throughput approach may not prioritize their inclusion due to technical challenges, making a supervised approach more effective in accurately representing the in vivo bone marrow niche, as demonstrated also by preliminary data in our hands (Solimando, 2021; Scavelli, 2007). The co-cultures will be treated with anti-BCMA T-cell engagers alone or in combination with drugs targeting endothelial cells or macrophages, and changes in gene expression, protein expression, and cell function will be assessed using techniques such as RNA sequencing, flow cytometry, immunohistochemical and immunofluorescence staining. In ex vivo functional assays, patient-derived multiple myeloma cells, endothelial cells, and macrophages will be isolated from bone marrow aspirates of MM patients and cultured ex vivo to investigate the effects of anti-BCMA T-cell engagers on cell viability, migration, proliferation, and apoptosis. The cells will be treated with anti-BCMA T-cell engagers alone or in combination with drugs targeting endothelial cells or macrophages, and changes in gene expression, protein expression, and cell function will be assessed using techniques such as RNA sequencing, flow cytometry, immunohistochemical and immunofluorescence staining.

T2.2 3D modelling of extramedullary MM niche.

Bone marrow independency, mimicking high-risk EMD will also be addressed at UO#4. Three-dimensional (3D) cell culture systems, which can mimic the in vivo environment more closely than traditional two-dimensional (2D) cell culture systems. For example, spheroid cultures can be generated by growing multiple myeloma cells in suspension, allowing them to form aggregates that resemble small tumors. These spheroids can then be embedded in extracellular matrix (ECM) or other matrices that mimic the extracellular environment, and treated with anti-BCMA T-cell engagers alone or in combination with drugs targeting endothelial cells or macrophages. The effects on spheroid growth, invasion, and survival can then be assessed using techniques such as live-cell imaging, immunofluorescence staining, and gene expression analysis.

Specific aim 3

Modelling of MM as dynamic platform to study resistance to anti-BCMA T-cell Engagers therapy

The bone marrow (BM) niche has a pivotal role in the establishment, maintenance and progression of MM and the interactions between malignant plasma cells (PCs) and other cellular component is strictly related with the onset of resistant mechanisms or relapse after therapy. Recently a great effort has been focused on the development of 3D cell culturing systems to obtain models able to recapitulate the tumor microenvironment (TME), mimicking cell to cell interactions occurring between PCs and other components of the BM.

Task 3.1: 3D modelling of MM bone marrow niche.

UO3 has previously leveraged a bone marrow bioactive 3D scaffold (BM3Ds) based on a bioactive matrix of collagen type I as a suitable in vitro platform to culture and test the sensitivity to drugs of Acute Myeloid Leukemia (AML) primary samples or cell lines (Marchesini et al., 2023 in revision). We aim to further enhance the complexity of BM3Ds to closely recapitulate a preclinic model of RR MM, by co-culturing human stroma, endothelium and MM cell lines along with patient-derived immune system. Specifically, BM3Ds will be embedded with these cellular components in a two-step co-culture process: at first Human Stromal (HS-5) and Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) cell lines will be seeded in a ratio of 1:1



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

and cultured for 72 hours prior to the introduction of cell lines models of RR MM, available at UO 2-3-4. Based on the results previously obtained in the WP#1 and WP#2 underlying mechanism of disease evolution and cancer-related gene signatures of the diverse compartment of the BM niche, we aim to tune our preclinic model to better dissect the complex interactions between PCs and the tumor microenvironment. Specifically, we will transduce HS-5, HUVEC and RR MM cell lines with CRISPR-Cas9 expressing vector to obtain suitable models for the validation of prioritized targets from stromal, endothelial or MM-associated gene signature defined from the WP#1 and WP#2 as described above. Our model would be a dynamic 3D in vitro system that will allow: i) phenotypic characterization of the physiological/altered cell to cell physical interaction by confocal microscopy analysis of our engineered BM3Ds; ii) the modulation of BM niche compartment driver genes and further widely characterize the behavior of the BM niche at single cell level using single cell RNA sequencing and iii) the study of the relation between cell-intrinsic perturbation with the tumor microenvironment cell to cell signaling by detecting soluble cytokines and cell factors that using simple plex Ella high-content ELISA.

Task 3.2 Development of an in silico simulator of MM evolution

At UO1, taking advantage of mathematical modeling and system dynamics, we propose to describe the clinical MM evolution as a unique complex system in dynamic balance. We will set up minimal stock-flow models of growth and competition for several cell populations, as investigated in tasks previously edscribed to model the non-equilibrium thermodynamics constraints of the interactions between PCs and TME cells upon exposure to TCEs-based immunotherapy.

Based on our previous work, at any time during MM evolution, the presence of several accountable variables confers a complex network of feedbacks leading to specific systemic configurations, which can evolve to maximize the persistence of neoplastic PCs, thus changing the system structure, output, and purpose (a pattern that we call in clinics RR MM) or to be so resilient to co-evolve with neoplastic PCs (a pattern that we call clinical remission).

Taken together, these ex vivo and in silico models can provide valuable insights into the effects of anti-BCMA TCEs on multiple myeloma cells growing outside of the bone marrow microenvironment and can be used to investigate the potential role of endothelial cells and macrophages in this process.

Experimental design aim 1

In the Aim 1, we will dissect the geno-transcriptomic landscape combining cutting-edge technologies with advanced bioinformatic pipelines. We will separate the CD138 pos from the CD138 neg portion, by magnetic beads. The CD138 neg fraction will be enriched for CD3 cell compartment, by magnetic columns. Therefore, the obtained cell fractions (CD138 pos, CD138 neg /CD3 pos) will be diluted at 1000 cells/ul concentration and then loaded on the microfluidic Chromium controller (10x Genomics technology) in order to obtain 9000 cells to analyze. We will use the 5' chemistry to infer the transcriptome, the V(D)J and TCR specific rearrangements (through specific V(D)J and TCR 10x Genomics enrichment kits). Samples will be incubated with specific CITE-Seq antibodies able to mark PCs (i.e. CD138, CD38, CD56, BCMA), B cells (i.e. CD19, CD20, CD22), and T cells (i.e. CD3, CD4, CD8, TIM3). Then scRNA-seq and TCR repertoires analyses will be performed simultaneously. Libraries will be sequenced in service on Illumina Novaseq6000 with a 150bp paired-end approach at least 100000 and 15000 reads/cell, respectively. GoT analysis will be performed using specific primers for BCMA gene mutations and GoT libraries will be sequenced on the Illumina MySeq instrument at a coverage depth of 1Gb per sample at the genomic core facility of the IRCCS Fondazione Ca₂Granda Ospedale Maggiore Policlinico (Task 1.1). The bioinformatic analysis will be conducted in the first steps through the application of the CellRanger's algorithms 'mkfastq' and 'count'. Then, we will use the Seurat R package to analyze each sample. We will apply filters based on the number of expressed features (less than 200 could reflect cell free RNA, more than 3000 UMIs could be associated with doublets), doublets and mitochondrial genes expression. Then, samples will be integrated, and cell clusters will be depicted using a UMAP algorithm (UMAP-learn algorithm). After the automated cell assignment, we will include the V(D)J and TCR rearrangements in the Seurat object to link cell types to their clonotypes. Moreover, considering of the clonal background of the tumor dissected, we will apply Numbat, InferCNV and Fuscia tools at single cell level, in order to define possible copy number variants in specific cell population and to search fusion-transcripts. The GoT analysis will be conducted applying the IronThrone-GoT script (<https://github.com/dan-landau/IronThrone-GoT>) which enable the simultaneous deconvolution of



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

single cells barcodes and the status of the amplified targeted sequence permitting to clearly define a peculiar gene mutation or the wild type status in a specific cell (Task1.2).

Experimental design aim 2

In the Aim2, 5mL of PB and BM will be collected in tubes containing EDTA. Briefly, BM and/or PB mononuclear cells will be obtained by centrifugation on Ficoll-Hypaque gradient and frozen in 10% DMSO or freshly processed for further flow cytometry analysis.

For lymphocytes profiling, at least 10×10^6 PB cells/tube will be stained with 10-color antibody panels that will include: 1) a T-helper (Th) tube to study the Th1/Th2/Th17/Treg response (including: CD3, CD4, CD45RA, CCR7, CD25, CD127, CD161, CCR4, CXCR3, CCR10, CD39, CXCR5, CRTH2, CCR6); 2) a Cytotoxic T cells (CTL) tube, to investigate the expression of immune checkpoints on effector populations (including: CD3, CD8, CD45RA, CCR7, TIM-3, CD57, PD1, CD160, BTLA, CD27, TIGIT, LAG3, CD39, CD137, CTLA4); 3) an NK tube, to study the activation and phenotype of infiltrating NK cells (including: CD3, CD56, CD16, CD8, CD57, PD1, TIGIT, NKG2A, NKG2D, DNAM1, CD94, NKp44, CD158a,h, CD137). Stained cells will be measured in Navios flow cytometer by using the Kaluza (Beckman Coulter) or FACS Lyric (Beckton Dickinson) software; data analysis will be performed by using FlowCT package in R.

For endothelial cells isolation, BMMCs and PBMCs will be cultured in RPMI-1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum and 1% penicillin/streptomycin until confluence, left to adhere in complete medium (EGMTM-2 Endothelial Cell Growth Medium-2 BulletKit™ supplemented with 10% FBS) on a culture plate coated with human fibronectin (Becton Dickinson-BD, San Jose, CA, USA). After 21 days, the adherent cells will be screened for markers of endothelial progenitor cells. Cell surface antigens will be detected by flow cytometry using the following monoclonal antibodies: CD45, CD34, CD133, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) and KDR (Kinase Insert Domain Receptor).

For macrophages isolation, monocytes will be isolated from PBMCs and differentiated into macrophages through culture with macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) which promotes monocyte differentiation and maturation into macrophages, enabling the acquisition of a pure population of macrophages for subsequent experiments. Immunophenotype and viability will be assessed 8 days later by flow cytometry.

Experimental design aim 3

In the Aim 3, multidimensional data obtained in Aim 1 and Aim 2 from multiple omics approaches will be analyzed simultaneously to facilitate functional analyses of complex inter-cellular interactions and specific regulatory mechanisms within heterogeneous cell populations, using a 3D model of bone marrow (3DBM) previously developed at UO3 and a computational simulator.

3DBMs will be synthesized by mixing a solution of collagen (1% type I collagen in acetic acid), cross-linked with hydroxyapatite (HA) in a ratio of 70:30 and precipitated to pH 5.5. This proportion is determined trying to phenocopy the healthy bone organization in minerals (70%) and collagen (30%). This solution will be then cross-linked using 1% 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDGE) to support the collagen matrix and to guide the scaffold's porosity and tortuosity that, in turn, will be obtained through an optimized freeze-drying process. Briefly, 3DBMs will be exposed to an optimized freezing and heating ramp (from 25 °C to -25 °C and from -25 °C to 25 °C in 50 min under vacuum conditions, $p=0.20$ mbar) to enable an accurate pore networking and orientation.

Cell seeding will be performed by soaking a 10-15 μ L cell suspension in growth media on the top of dry 3DBMs. Scaffolds will be placed in cell incubator (37°C, 5% CO₂) for 1.5 (HUVEC and HS5) or 2.5 hours (for human MM cell lines, HMCLs) to allow a proper cell seeding prior to be filled with growth medium. HMCLs will be cultured in RPMI-1640 containing 20% of Heat-inactivated Fetal Bovine Serum (FBS), supplemented with 1% of sodium pyruvate, 1% L-Glutamine (L-Glut), 1% Penicillin/Streptomycin (P/S), 1% Amphotericin-B (Amph-B). HS-5 and HUVEC will be both cultured in DMEM containing 10% of FBS, 1% L-Glut, 1% P/S, 1% Amph-B. When cells are co-cultured DMEM 20% FBS, containing 10% of FBS, 1% L-Glut, 1% P/S, 1% Amph-B is added to the cell culture.

Genetic perturbation of 3DBMs cell components will be exploited by lentiviral transduction of both CRISPRCas9 and sgRNAs, the latter designed using the Broad Institute guide designer (<https://portals.broadinstitute.org/gppx/crispick/public>,



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Cambridge, MA, USA).

Taking advantage of systems theory, we will integrate biological (mutational load, immune composition, endothelial cells profiling) and clinical variables (e.g. age, comorbidities, weight, staging, time to first relapse) available at different hierarchies to produce eco-evolution narratives of MM progression upon TCE exposure.

To this end, we will take advantage of a disease map based on an inventory of all processes relevant to describe the MM evolution (Romano, manuscript under revision, Plos Biology). Second, we will develop an energy system diagram, using ATP-equivalents as energy proxy to describe the single-cell thermodynamics, to determine the proper set of coefficients, to describe all inputs, outputs, waste, in-flows and out-flows of energy, matter and information, following the principle of systemic modelling as may be found in (Odum, 2002). Third, taking advantage of preliminary simulators developed at UO1, differential equations will be defined, from which recursive finite-difference equations will be established for programming the simulator, each one containing the proper time-interval step representing its time-scale action.

Picture to support preliminary data

Hypothesis and significance

MM is challenging cancer that often alternates between relapse and remission periods. While the recent introduction of immunotherapy has significantly improved progression-free survival in newly diagnosed MM patients, outcomes for RRMM patients are still poor.

As our understanding of immune changes in MM continues to expand, there is an urgent need to develop novel ways to predict disease evolution in RR MM patients and select the most appropriate immunotherapy at the right time. This requires consideration of all available clinical, biological, and genetic profiles to realize this strategy's potential fully.

To address this unmet clinical need, our project aims to identify novel mechanisms of acquired resistance to anti-BCMA T-cell engagers with the possibility to inform on effective therapies for RR- MM patients.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

For each subject enrolled in the study, demographic, clinical, laboratory (M-protein, K/L serum free light chains, complete blood count, serum creatinine, calcium levels, and FISH cytogenetics) and radiologic (PET/CT scan or whole body Magnetic Resonance Imaging, MRI) features will be collected after informed consent signature as already approved by our Institutional Ethical committee at UO1 (#106/2023/PO, COMITATO ETICO CATANIA). We will prospectively enroll n= 10 RRMM patients, at UO1-2-3 following the IMWG criteria. Peripheral blood and bone marrow of RRMM patients receiving a specific immunotherapeutic treatment with T cell engagers directed against BCMA will be obtained at three different timepoints: pre-therapy, at the achievement of clinical response and at relapse or any lack of response.

Data handling and ethical considerations. For each patient, data will be collected in compliance with the Guidelines for personal data handling during clinical trials on medicinal products (Guidelines of 24 July 2008 and following). The investigators will obtain informed consent of each involved subject prior to any study related procedures as per good clinical practice (GCPs) as set forth in the CFR and ICH guidelines; the study will be conducted in compliance with the Italian Law 196/03 to affirm the subject's right to protection against invasion of privacy. The decision of the patients to take part in this study will not have any impact on the current and/or future care they receive.

scRNA-seq and TCR repertoires analyses will be performed simultaneously. Libraries will be sequenced in service on Illumina Novaseq6000 with a 150bp paired-end approach at least 100000 and 15000 reads/cell, respectively, as described above.

Genetic perturbation of 3BMDs cell components will be exploited by lentiviral transduction of both CRISPRCas9 and sgRNAs. Briefly, 1.5 million/ml 293T cells will be plated in DMEM media, 10% FBS and 1% P/S and incubated at 37°C with 5% CO2 and transfected with pCMV-VSV-G envelope vector and Delta 8.9 packaging plasmids, already available in our lab, CRISPR/Cas9 and sgRNAs following FuGENE 6 Transfection protocol. 293T supernatant will be harvested after 72



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

hours and transferred to 96 well plated MM cells (100 µl/well). A double spin-infection (2500 RPM for 2 hours at 25°C) will be performed to facilitate the viral adhesion to the cell surface. Transduced cells will be selected in 1µg/ml, puromycin and expanded for 72 hours prior to be plated in 3DBMs, and cell viability monitored by Flow cytometry after immunostaining (CD138/CD38, CD31 and CD73/CD90). Cytokines (Granzyme A, Granzyme B, IFN-g, IL-6, IL-10, IL-15, IP-10, and TNF-a) will be detected using Ella multianalyte immune assay. For gene expression analysis, cell will be recovered after 5 days of BM3Ds coculture by mechanical slicing of the cell embedded scaffold into 1-2 mm³ pieces using sterile surgical blades and by enzymatical digestion using prewarmed Trypsin-EDTA for 10 minutes and then collected for scRNASeq (by Chromium Controller, 10x Genomics, Pleasanton, CA, USA and Illumina Novaseq6000, San Diego, CA, USA), following manufacturing instructions.

Immune cells from BM sample from responder MM patients to TCE therapy, will be collected by BM aspiration followed by a gradient centrifugation of the sample (Ficoll-Paque protocol) to obtain mononuclear cells (MNCs). CD3, CD8 T-cells, dendritic and NK cells will be obtained using magnetic beads separation. Macrophages will be isolated by seeding MNCs in standard cell culture dish for a 2-hours cell incubation. Non-adherent cells will be removed and processed as described above and adherent macrophages will be supplemented RPMI-1640 medium, 10% FBS and 1% P/S. Immune cells will be introduced in BM3Ds already embedded with HUVEC, HS-5 and MM cell lines as described above in the case of the other cell populations.

Statistic plan

The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of bispecific antibodies (bsAbs) in 10 patients with penta-refractory relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). Patients with active infection, autoimmune disease, pregnancy, or recent use of high-dose steroids will be excluded.

Due to the nature of this study, sample size determination is not applicable, as all available samples will be included in this study. All cells passing quality control will be included in downstream analyses on a single-cell basis. We plan to evaluate 60 consecutive RRMM patients at UO1-2-3 thus to warrant further analysis for at least 10 patients refractory to TCEs, given that around one third of MM patients are refractory to TCEs.

Statistical analysis

Data will be assessed for normality using the Kolmogorov-Smirnov test and represented as individual values or as mean±SEM, based on the normality findings.

Decision curve analysis and receiver operating curve will be used to determine the optimal threshold for relevant laboratory variables identified, associated with specificity, sensitivity, positive predictive value, and negative predictive value.

Differences in microenvironment and immunome composition will be assessed using the Wilcoxon signed-rank test or the Friedman Test for multiple comparisons. Multiple hypothesis testing will be adjusted using the method of Benjamini and Hochberg.

All statistical tests will be conducted at the 0.05 significance level. All reported p values will be two-tailed.

Significance will be assessed by either unpaired t-test analysis, paired t-test analysis, or two-way ANOVA analysis with multiple hypothesis testing correction. All analyses were performed using either R v4.1.0 (www.R-project.org) and Bioconductor v3.4 or GraphPad Prism 9.0.

Timing of analysis data

Duration of enrollment: 3 months.

Duration of therapy: according to the EMA approved schedule bsAbs will be given weekly in the first six months, and in case of achieved very good partial response or better every 2 weeks.

Duration of follow up: 6 months from the first dose of bsAb.

5.6 Expected outcomes

The objective of this research is to provide a comprehensive understanding of the complexity of MM refractoriness to immunotherapy through integrative biomarkers arising from neoplastic plasma cell profiling and microenvironment



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

composition. The study will collect samples of matched peripheral blood and bone marrow from RRMM to generate a granular view of the various cell types mediating refractoriness to T-cell engagers.

The study's findings will contribute to advancing precision medicine in MM by identifying potentially targetable biomarkers. Cas9 validation studies in 3D models of RRMM will further support the identification of these targetable biomarkers, providing a technological and scientific advance of considerable impact in clinical practice and research. The resulting clusters of combined tumor and microenvironment aberrancies will be essential in understanding the pathogenesis and progression of MM. Identifying the co-divergence and reciprocal stimulation of transcriptomes of tumor and microenvironment, our research will lighten understanding of the pathogenesis of MM refractoriness and will address how microenvironment composition can be targeted to develop a personalized approach and improvement of patient outcomes. The study's adherence to ethical guidelines and the use of advanced statistical analysis methodologies will ensure the accuracy and reliability of the findings.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

A thorough risk analysis has been conducted for this study, and several potential issues have been identified. The following are the risks and potential mitigations.

Plasma cells recovery: There is a risk of poor recovery of plasma cells from the collected samples. To mitigate this risk, samples will be processed within three hours from collection according to a standardized procedure shared between all participating units.

Identification of factors associated with risk of disease evolution: There is a risk that single-cell technologies may not provide significant association with tumor evolution due to small sample size. To mitigate this risk, an extensive validation cohort and additional stored available samples will be screened, even with low-cost technologies, to increase the sample size without significantly impacting project costs.

Immunophenotyping and single-cell characterization of BM microenvironment, surface proteome, and TCR clonality: there is a risk that samples may not be sufficient for all these molecular analyses. To mitigate this risk, we will reduce the number of events required for immunophenotyping or perform some tubes on selected patients only. Additionally, to maximize cell recovery, several methods for cell separation (magnetic beads/sorting/different freezing reagents) will be tested to increase cell yield.

The isolated endothelial cells and macrophages will be utilized in various in vitro assays to investigate their functional characteristics and their interactions with MM cells. Co-culture experiments with MM cells will be performed to assess the impact of endothelial cells and macrophages on MM cell viability, migration, proliferation, and apoptosis. These studies provide insights into the molecular mechanisms underlying MM progression and treatment resistance within the bone marrow microenvironment. High-throughput techniques are often not suitable for endothelial and macrophage isolation in MM due to the low abundance of these cell types in conventional bone marrow aspirate samples. Indeed, in the context of endothelial and macrophage isolation in MM, scRNAseq may not be the optimal approach due to the limited abundance of these cell types in conventional bone marrow aspirate samples. By employing rigorous isolation techniques and adhering to standardized protocols, researchers can obtain well-characterized endothelial cells and macrophages from MM patients, facilitating the investigation of their specific contributions to the disease. This methodological soundness ensures the reliability and reproducibility of experimental results, enabling researchers to make scientifically robust conclusions and advance our understanding of MM pathobiology.

MM cells lines gene editing: There is a risk that MM cell lines are hard to transduce, resulting in inconsistent findings. To mitigate this risk, we will increase the number of cell lines analyzed as a first step and we will apply several transduction protocols to facilitate binding of viral envelope protein to cells, like spinoculation, magnetic transduction, or use of fibronectin-coated plates.

Systems Thinking simulator development. Simulation, and relative configurations identified, will be used to test hypotheses, and identify any gap in knowledge. Indeed, if simulations failed to match observations arising from the observational data



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

on clinical evolution or biological evidence arising from the 3D models, a gap in knowledge will be identified, to move back to disease map and energy system diagram until the underlying assumptions are correct. Differently from any approach based on statistical analysis of big data, configurations identified in a ST-diagram do not require data fitting but pattern-matching, by comparing the empirically based behavior with a theoretical pattern of predicted outcomes.

5.8 Significance and Innovation

Overall, the data generated with this innovative geno-transcriptomic integrated approach will enable: i) the dissection of tumor clonal architecture over-time; ii) the detection of signals of TCR clonality; iii) the inference, through the GoT approach, at single cell level of possible genetic lesion affecting the genes encoding for immunotherapy targets (BCMA). Nowadays, no biomarkers of refractoriness to TCEs immunotherapy have been validated. The development of process-specific therapies will be impossible without the use of biomarkers that reflect the targeted process, or tools that can briefly look at disease activity, immune profiling status and bone marrow function. Also in more complex murine models multiple myeloma cannot be recapitulated completely, limiting the research for novel targeted immunotherapies, prompting us to develop new models as those described in the current proposal.

5.9 Bibliography

- Bolli N, et al. *J Clin Med*. 2021 Jan 22;10(3):421
 Bolli, N., et al., *Nat Commun*, 2018. 9(1): p. 3363
 Botta C, et al. *Blood Adv*. 2022 Jan 25;6(2):690-703.
 Chojnacka M, et al. *Semin Oncol*. 2022 Jan 31
 Cuce, M., et al., *J Hematol Oncol*, 2019. 12(1): p 32
 De Luca A, *J Exp Clin Cancer Res*. 2018 Jan 5;37(1):2
 Dimopoulos, M.A., et al., *Hemasphere*, 2021. 5(2): p e528
 Duan, B., et al. *Nat Commun*, 2019, 10, 2233
 Dujon, A.M., et al, 2021. *Evol. Appl*.
 Friedrich MJ, et al. *Cancer Cell*. 2023 Apr 10;41(4):711-725
 Gatenby, R.A., Brown, J.S., 2020. *Nat. Rev. Clin*.
 Gay F, *JAMA Oncol*. 2018 Oct 1;4(10):1389-1397
 Gerber B., *Haematologica*. 2018;103(6):e245-e248
 Hill, E. et al. *JAMA oncology* vol. 7,1 (2021): 132-134
 Huang, W., et al, 2017. *Nat. Commun*.
 John L, et al. *Front Oncol*. 2023 Apr 21;13:1078725
 Joseph, N.S., *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2020. 40: p. 1-9
 Lagreca I, et al.. *Int J Mol Sci*. 2022 May 8;23(9):5242
 Lakshman A. et al., *Blood Cancer J*. 2018 Jun 12;8(6):59
 Landgren O, et al. *Blood*. 2009;113(22):5412-5417
 Leone, P., et al., *Front Oncol*, 2020. 10: p. 599098
 Maley, C.C., et al., 2017. *Nat. Rev. Cancer*.
 Manzoni M. et al, *Hemasphere*. 2020 Jun 29;4(4):e402
 Marchesini M, et al. *Cancer Cell*. 2017;32(1):88-100.e6.
 Maura F. et al, *JAMA Oncol*. 2020 Mar 1;6(3):425-432
 Maura, F., et al., *Nature Communications*, 2019. 10(1)
 Odum, H.T., 2002. *Ecol. Modell*.
 Perez, C., et al., *Blood*, 2020. 136(2): p. 199-209
 Pérez-Persona E, et. al. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2586-92



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Puglisi F. et al., Int J Mol Sci. 2019 Jul 19;20(14):3548
 Rasche, L., et al., Nat Commun, 2017. 8(1): p. 268
 Rognvaldsson, S., et al., Blood Cancer J, 2021. 11(5)
 Romano A. et al., Sci Rep. 2020 Feb 6;10(1):1983
 Rossi, M. et al., Leukemia, 2021. 35(3): p. 823-834
 Ryu D, et al. Clin Cancer Res. 2020 Feb 15;26(4):935-944
 Schinke C, et al. Blood Adv. 2022 Nov 22;6(22):5873-5883
 Schürch, C.M., et al., Virchows Archiv, 2020. 476(3): p. 337-351
 Zavidij, O., et al., Nat Cancer, 2020. 1(5): p. 493-506

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

D1 Grant agreements between Units (m 3)
 M1 Kick off meeting (m 2)
 D2 Interim report for the MoH (m 13)
 D3 Document reporting the putative set of biomarkers to be validated (m 18)
 D4 Final report for the MoH and scientific publication submitted to indexed journal (m 24)
 T.1.1 Patients' selection and samples collection (m 0-12)
 T.1.2 Targeted gene mutation analysis (m 6-12)
 T.1.3 DNA extraction and quality controls (m 6-18)
 T.1.4 DNA sequencing and scTCR sequencing (m 9-18)
 T.2.1 Microenvironment cells isolation and in vitro-manipulation (m 0-18)
 T.2.2 Integrative profiling of PB immunome and BM microenvironment (m 12-20)
 T.3.1 Four HMCLs cell culture and experiments set up (6-12)
 T.3.2 Cas-9 screening and RNA sequencing (m 12-18)
 T.3.3 Validation in vitro of relevant transcripts in 3D models (m 15-21)
 T.3.4 Development of a systemic diagram of MM evolution under pressure of TCE immunotherapy (m 0-12)
 T.3.5 Development of a systemic simulator to monitor the response to TCE (m 12-24)

Milestones 12 month

Integrative analysis of DNA sequencing and scTCR sequencing, next generation flow cytometry profiling (PB and BM) in the first 3 patients. Development of a systemic diagram of MM evolution under pressure of immunotherapy.

Milestones 24 month

An abstract submitted to an International conference to disseminate preliminary results. Integrative genomic and immunological profiling. Validation of target genes identified by Cas9 screening. Development of a systemic simulator to monitor the response of MM to immunotherapy.

Gantt chart

graphicalGANTT_united.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

The coordinator center UO1, AOU Policlinico Rodolico San Marco, is the largest Hematology Unit in Southern Italy. The PI's lab includes adequate bench space (over 200 square meters), and all the instruments, software, and first-class cell and molecular biology equipment required to successfully carry out the proposed research (laminar hoods, incubators, centrifuges, ultracentrifuges, freezers, refrigerators, spectrophotometers, electrophoresis apparatuses, real-time PCR machines, ELISA readers, confocal microscopes). For mechanistic dissection, we will deploy cell culture systems and technologies already established in our lab, including: a large panel of well characterized MM cell lines; gene expression profiling; protein biochemistry.

The UO2 lab, at Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, the largest public research hospital in Italy, has a surface area of 3200 square feet, is equipped with a Perkin Elmer Victor X2 fluorometer (for libraries' quantification) and an ABI Prism 310 Genetic Analyzer (for validation of NGS data by means of Sanger sequencing), a Chromium controller from 10x Genomics and all ancillary equipment needed for library preparation, quality control and storage of samples.

UO3 IRST IRCCS in Meldola is a complex structure that represents excellence in the field of oncology research, able to offer technical-scientific services and skills required in the project (e.g. isolation, characterization, expansion and cryopreservation of primary cultures, tumor and stem cell lineages, ultrastructural analysis with confocal microscopy scanning).

The UO4 includes Laboratories of Angiogenesis and Vascular Biology, in the Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari Aldo Moro Medical School. The Labs are fully equipped for in vitro functional assays on cell biology, biochemistry, and molecular biology. Specifically, areas for cell biology and cultures, molecular biology, in vitro and ex vivo angiogenesis assays, and for preclinical studies. It is also equipped with refrigerated ultracentrifuge, spectrophotometers, electrophoresis apparatus for mono- and bi-dimensional gel analysis, DNA thermocycler, Real time system, EVOS FL Cell Imaging System, Leica TCS SP2 Dual Immunofluorescence Confocal Laser Scanning Microscopy, cell culture rooms are available in place.

Subcontract

Not required

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

The DEMMO project will take place in four large referral centers a long-lasting experience in preclinical and clinical MM research.

UO1 is part of the European Myeloma Network, responsible for the RRMM setting; the co-PI, prof. Di Raimondo has been recently proposed as vice-president of the GIMEMA MM working group. Prof. Di Raimondo has a consolidated experience in coordination of multicenter data collection, having served at GIMEMA and EMN as national coordinator for several national and international clinical trials.

At UO2, Prof. Bolli, an international expert of hematological cancer evolution, is part of the scientific board of SIES, the Italian Society for Experimental Hematology, devoted to study the functional aspects related to hemo-lymphopoiesis in normal and pathological conditions, with the aim of promoting relations between cultures of various disciplines. Dr. Lazzaroni is a talented scientist, with a strong background in molecular biology and next generation sequencing. She contributed to implement the standard 10x Genomics protocol to detect expressed V(D)J sequences, by-passing limitations related to the misannealing of consensus primers in hypermutated regions.

At UO3, Dr. Cerchione, president of SOHO (Society of Hematologic Oncology) Italy, promotes the integration of the clinical-scientific activities of IRST IRCCS and MD Anderson Cancer Center to improve the clinical-therapeutic approach to patients with hematologic malignancies. Each year, the Multiple Myeloma Cantera directed by dr. Cerchione integrates a big faculty composed by international experts with young Italian talented researchers to couple high-level education with accelerated programs for clinical and basic research, as shown in this proposal. As PI in several phase 1-2 trials involving novel immunotherapies in MM and member of the EMN board for RRMM, Dr. Cerchione will provide his expertise to develop 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

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

tailored approach in RRMM setting. Dr. Marchesini is a senior researcher of the Immuno-Hematology Unit at UO3, where he works on the dissection of cellular processes of acquired resistance to MM therapy with the 3D model described in the Aim3 of the current proposal.

At UO4, Prof. Solimando is an international-recognized clinical and translational expert for the management of RRMM patients affected by extra-medullary disease. Due to their common interests in MM microenvironment, the PI prof. Romano and prof. Solimando founded an independent network of young multiple myeloma investigators (YUMMI) in December 2019. YUMMI promotes access to clinical trials in the Southern Italy, a region often excluded from sponsored early-stage clinical trials, in the attempt to provide novel agents to patients otherwise forced to migrate to highly recognized centers in Northern Italy. Dr. Desantis at UO4 is a talented junior biotechnologist focused on dissecting the crosstalk between MM cells and bone marrow stromal cells.

Besides the personnel already included within the research team, additional researchers will be involved in the project. These will include physicians, biologists/biotechnologists, lab technicians, data managers and biostatisticians either already working as staff personnel at the participating centers or recruited specifically within this research project, with the spirit of building a multidisciplinary team of researchers with complementary expertise working together for the successful completion of this project.

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

What is already know about this topic?

As MM progresses, changes in immune cell populations occur [PMID: 35977111, PMID: 33409501], which can worsen with exposure to novel agents [PMID: 37152008]. During TCE therapy, MM cells can develop intrinsic adaptations that impair T-cell responses. This leads to the expansion of exhausted-like CD8+ T cells in a tolerant tumor microenvironment. During TCEs therapy, naive T cells require additional MHC class I signal and differentiate. The loss of target epitope and MHC class I are MM-intrinsic adaptations to TCEs, associated to the lack of T cells homing to tumor upon TCE activation. In this regard, the role of a tolerant tumor microenvironment leading to the expansion of exhausted-like CD8+ T cells has been recently disclosed, providing the rationale for predictive immune-monitoring and conditioning of the immune repertoire to guide future immunotherapy in MM [PMID: 36898378].

Details on what is already know about this topic

The immune repertoire reacts to TCE therapy with cell state-dependent clonal expansion. There is an emerging evidence supporting the coupling of tumor recognition via major histocompatibility complex class I (MHC class I), exhaustion, and clinical response. The abundance of exhausted-like CD8+ T cell clones is associated with clinical response failure, but it is largely unknown the mechanism making exhausted T cells in RRMM microenvironment, and if addressing endothelial cells number and function the T-cell recirculation can affect the clinical response.

The metabolic challenges present in tumors attenuate the metabolic fitness and antitumor activity of tumor-infiltrating T lymphocytes. However, it remains unclear whether persistent metabolic insufficiency can imprint permanent T cell dysfunction, and if transcriptomic and epigenetic dysfunction can be reverted by microenvironment manipulation.

What this reasearch adds?

Immune-based therapeutic approaches represent the next wave of progress in the MM field. Unfortunately, some clinical responses have not been durable, raising the question of whether these therapies should be initiated earlier, and how to select specific therapeutic platforms based on genomics, immune profiling, antigen selection and dependence from tumor and bone marrow microenvironment. The proposed models, based on a 3D scaffold to investigate the molecular interactions between different cell types in the microenvironment and a systemic simulator to predict the pattern of response to TCE will produce: i) new knowledge on the pathological co-evolution of the neoplastic plasma cells and their microenvironment, ii) a new tool to understand the pattern of evolution upon TCE exposure starting from a different



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

microenvironment composition, iii) an innovative pipeline to develop a personalized approach of immune-therapy and precision medicine.

Details on what this reasearch adds

Representation of the dynamical systems will be derived directly from the observational data, without any inherent assumptions. Disclosing stability under different time-series lengths, where traditional linear invariants fail, is one of the main advantages with clinical relevance over traditional approaches to the study of multiple myeloma recurrence. We aim at generating the first proof-of-concept evidence that starting from a few clinical variables, not invasive for the patient and monitorable over the time in peripheral blood, it can be possible to simulate the dynamic disease evolution. The systemic simulator will let us to understand- inter alia - why some people do not respond despite their TCR repertoire composition.

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

In Europe, MM is responsible for 8931 disability-adjusted life-years (DALYs) and €61 million in direct costs, mostly due to drug and infusion costs, which are expected to increase because of the use of novel drugs with better efficacy and increased overall survival.

Our project will identify cellular and molecular predictors of response and mediators of resistance in patients undergoing treatment with TCEs (e.g. teclistamab, elrnatamab) to improve the biomarker science that will guide future drug development and clinical decision making. Addressing changes in clonal diversity occurring with targeted immune-therapy will contribute to define which biological surrogate endpoints are worthwhile monitoring in the RRMM setting.

This project aims to identify new therapeutic targets for improving treatment response and patient outcomes in multiple myeloma, aiming to reduce healthcare resource utilization and costs associated with this challenging disease.

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

In the last years, the immunotherapy has definitely impacted and changed the progression-free survival, the depth of the responses, the overall survival of patients with myeloma, however without affecting the natural history of the disease. MM is still a disease with periods of remission followed by relapses, with every relapse worsen than previous. The duration of the response continues to shorten, prompting us to modulate the therapy and the microenvironment function, that we will test in our 3D and silico models, revolutioning the search of impactful biomarkers of response to TCEs.



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

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	130.000,00	130.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	320.000,00	0,00	320.000,00	32,00
3a.1 Equipment (Leasing -	30.000,00	0,00	30.000,00	3,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	440.000,00	40.000,00	400.000,00	40,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	132.000,00	5.822,00	126.178,00	12,62
7 Travels	18.000,00	0,00	18.000,00	1,80
8 Publication Costs	13.000,00	0,00	13.000,00	1,30
9 Dissemination	14.000,00	2.000,00	12.000,00	1,20
10 Overheads *	67.822,00	0,00	67.822,00	6,78
11 Coordination Costs	13.000,00	0,00	13.000,00	1,30
Total	1.177.822,00	177.822,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

At UO1 the research will be supported by AIL (Associazione Italiana Linfomi, Leucemie e Mielomi) to cover IT services and supplies and dissemination.

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salary Staff is represented by the salaries of Medical Doctors and researchers already present at UO1, UO2, UO3 and UO4
2 Researchers' Contracts	Two additional Researchers under 40, Dr Stephanie Grasso and Dr Carla Riccobene will be hired by AOU Policlinico Catania, for 24 months at 30.000€/year. Three additional researchers (TBD) will be hired at UO2, UO3 and UO4.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not required
3a.2 Equipment (buying)	To buy a Chemidoc at UO4 for analysis of protein lysates.



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

3b Supplies	Molecular biology reagents, cartridges for NOVASEQ6000, RNA-seq genomic and transcriptomic data analysis. Reagents required for 3D cell-culture growth, and primary samples collection and next generation flow cytometry.
3c Model Costs	Not required
4 Subcontracts	Not required
5 Patient Costs	Not required
6 IT Services and Data Bases	Fundings are required to MoH to cover the cloud costs for computing platform and sequencing analysis outsourced to an external company
7 Travels	We plan to cover the travel expenses for national and international meetings, to warrant the participation of the research team, including the kick-off meeting, for a rough grand total € 18,000 in two years
8 Publication Costs	To cover open access publication costs will be requested to the MoH the total amount of 13.000 euro
9 Dissemination	In order to present at National and International Congresses the results of the project, the total amount of 12.000 € will be requested by all Units to the MoH, including the registration fees.
10 Overheads	The total amount of 67.822 € will be requested for Overhead, respecting the 7% max for each Operative Unit
11 Coordination Costs	The amount of € 13.000 will be requested by UO1 as Coordination Costs to sustain 2 shipments of samples/month in dry ice to UO2. In particular a DHL Express Customer Account will be activated with delivery in 48 hours for this project.



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Proposed total budget UO1 Institution: A.O.U. Policlinico Rodolico San Marco (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	40.000,00	40.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	120.000,00	0,00	120.000,00	38,40
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	180.000,00	40.000,00	140.000,00	44,80
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	15.000,00	5.822,00	9.178,00	2,94
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	0,96
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	1,28
9 Dissemination	5.000,00	2.000,00	3.000,00	0,96
10 Overheads	20.338,13	0,00	20.338,13	6,51
11 Coordination Costs	13.000,00	0,00	13.000,00	4,16
Total	400.338,13	87.822,00	312.516,13	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salary Staff is represented by the salaries of Medical Doctors already present at Policlinico Rodolico San Marco, Catania.
2 Researchers' Contracts	Two additional Researchers under 40, Dr Stephanie Grasso and Dr Carla Riccobene will be hired by AOU Policlinico Catania, for 24 months at 30.000€/year. Their contracts will be fully sustained by MoH funds.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not required
3a.2 Equipment (buying)	Not required
3b Supplies	To cover the costs of consumables and supplies required for primary samples collection (immunomagnetic beads, plastic, pipettes) and next generation flow cytometry reagents for PB and BM immunophenotype.
3c Model Costs	Not required
4 Subcontracts	Not required
5 Patient Costs	Not required
6 IT Services and Data Bases	Funding is required to cover the cloud costs for computing platform required for collection, management and processing of big data , as a virtual server resource. Cloud service providers keep hardware offer remote access to computing resources
7 Travels	We plan to cover the travel expenses for national and international meetings, for a rough grand total € 3,000/year.
8 Publication Costs	Estimated cost for publication (paper, colored figure), including expenses for poster printing, for a rough grand total € 3,000/year to warrant open access.
9 Dissemination	We plan to cover the participation to national and international meetings and conferences for the PI and the researchers involved in the project, for a rough grand total € 3,000/year.
10 Overheads	Overhead will cover indirect costs for carrying the research.
11 Coordination Costs	The amount of 13.000 € will be requested by UO1 as Coordination Costs to sustain 2 shipments of samples/month in dry ice to UO2. In particular a DHL Express Customer Account will be activated with delivery in 48 hours for this project.



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Proposed total budget UO2 Institution: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	30.000,00	30.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	27,11
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	80.000,00	0,00	80.000,00	36,15
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	55.000,00	0,00	55.000,00	24,85
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	2,26
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,36
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	1,36
10 Overheads	15.283,87	0,00	15.283,87	6,91
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	251.283,87	30.000,00	221.283,87	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salary Staff is represented by the salaries of researchers already present at Fondazione IRCCS, Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.. Salary Staff represents the Co-funding and is not requested to the Ministry of Health for funding
2 Researchers' Contracts	A total of 60.000,00 euro (1 fellow 30.000,00/year) is required to cover the salary of personnel to get hired and involved in the project.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not required
3a.2 Equipment (buying)	Not required
3b Supplies	A total of € 80.000,00 is required to cover the cost of consumables and supplies including: single cell (10X Genomics) consumables (chip, library prep kits, indexes), beads for cell separation and enrichment.
3c Model Costs	Not required
4 Subcontracts	Not required
5 Patient Costs	Not required
6 IT Services and Data Bases	A total of € 55.000,00 is required to cover the cost of sequencing analysis outsourced to an external company in order to maximize the quality-for-price ratio, with the latest sequencing platforms and equipment, to generate high-quality data.
7 Travels	We plan to cover the travel expenses for national and international meetings, for a rough grand total € 5,000/year.
8 Publication Costs	Estimated cost for publication (paper, colored figure), including expenses for poster printing, for a rough grand total € 3,000/year to warrant open access.
9 Dissemination	We plan to cover the participation to national and international meetings and conferences for the PI and the researchers involved in the project, for a rough grand total € 3,000/year.
10 Overheads	Overhead will cover indirect costs for carrying the research.
11 Coordination Costs	Not required



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Proposed total budget UO3 Institution: IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" (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	40.000,00	40.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	36,69
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	110.000,00	0,00	110.000,00	50,44
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	2.000,00	0,00	2.000,00	0,92
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	2,29
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,38
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	1,38
10 Overheads	15.061,29	0,00	15.061,29	6,91
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	258.061,29	40.000,00	218.061,29	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Budget Justification

1 Staff Salary	Salary Staff is represented by the salaries of Medical Doctors and researchers already present at IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) Dino Amadori. Salary Staff represents the Co-funding and is not requested to the Ministry of Health
2 Researchers' Contracts	A total of 80.000,00 euro (1 senior researcher 40.000,00/year) is required to cover the salary of personnel to get hired and involved in the project.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not required
3a.2 Equipment (buying)	Not required
3b Supplies	A total of € 110.000,00 is required to cover the cost of consumables and supplies required for 3D cell-culture growth, Crisp-Cas9 screening, kits for molecular biology assays.
3c Model Costs	Not required
4 Subcontracts	Not required
5 Patient Costs	Not required
6 IT Services and Data Bases	Fundings are required for cloud maintenance required for computing platforms.
7 Travels	We plan to cover the travel expenses for national and international meetings, for a rough grand total € 5,000/year.
8 Publication Costs	Estimated cost for publication (paper, colored figure), including expenses for poster printing, for a rough grand total € 3,000/year to warrant open access.
9 Dissemination	We plan to cover the participation to national and international meetings and conferences for the PI and the researchers involved in the project, for a rough grand total € 3,000/year.
10 Overheads	Overhead will cover indirect costs for carrying the research.
11 Coordination Costs	Not required



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Proposed total budget UO4 Institution: Università degli Studi di Bari Aldo Moro (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	20.000,00	20.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	24,18
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	30.000,00	0,00	30.000,00	12,09
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	70.000,00	0,00	70.000,00	28,21
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	60.000,00	0,00	60.000,00	24,18
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	2,02
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,21
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	1,21
10 Overheads	17.138,71	0,00	17.138,71	6,91
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	268.138,71	20.000,00	248.138,71	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salary Staff is represented by the salaries of researchers already present at University of Bari. Salary Staff represents the Co-funding and is not requested to the Ministry of Health for funding
2 Researchers' Contracts	A total of € 60.000,00 (1 fellow 30.000,00/year) is required to cover the salary of personnel involved in the project.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not required
3a.2 Equipment (buying)	Fundings are required to buy a Chemidoc for improving protein assessment in western blots
3b Supplies	A total of € 70.000,00 are required to cover the costs of consumables and supplies required for primary samples collection (immunomagnetic beads, plastic, pipettes).
3c Model Costs	Not required
4 Subcontracts	Not required
5 Patient Costs	Not required
6 IT Services and Data Bases	A total of € 60.000,00 is required to cover the cost of sequencing analysis outsourced to an external company in order to maximize the quality-for-price ratio, with the latest sequencing platforms and equipment, to generate high-quality data.
7 Travels	We plan to cover the travel expenses for national and international meetings, for a rough grand total € 5,000/year.
8 Publication Costs	Estimated cost for publication (paper, colored figure), including expenses for poster printing, for a rough grand total € 3,000/year to warrant open access.
9 Dissemination	We plan to cover the participation to national and international meetings and conferences for the PI and the researchers involved in the project, for a rough grand total € 3,000/year.
10 Overheads	Overhead will cover indirect costs for carrying the research.
11 Coordination Costs	Not required



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-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Principal Investigator Data

Cognome: ROMANO
Nome: ALESSANDRA
Genere: F
Codice fiscale: RMNLSN83A55C351B
Documento: Carta d'identità, Numero: AX1633204
Data di nascita: 15/01/1983
Luogo di nascita: CATANIA
Provincia di nascita: CT
Indirizzo lavorativo: Via Santa Sofia 78
Città: CATANIA
CAP: 95124
Provincia: CT
Email: sandrina.romano@gmail.com
Altra email: alessandra.romano@unict.it
Telefono: +393273971491
Altro telefono: 3406710963
Qualifica: PROFESSORE ASSOCIATO
Struttura: UOC EMATOLOGIA
Istituzione: AOU POLICLINICO RODOLICO SAN MARCO
Datore/ente di lavoro? Yes
Datore/ente di lavoro SSN? No
Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università degli Studi di Catania
Nome istituzione SSN: AOU Policlinico Rodolico San Marco
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



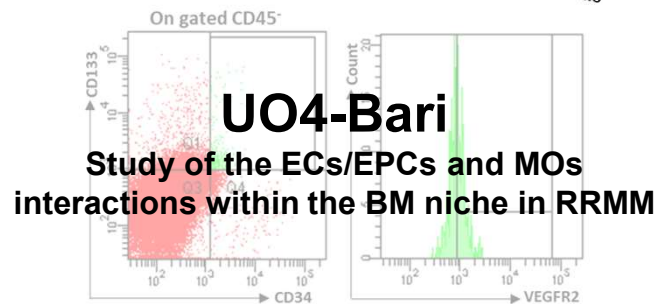
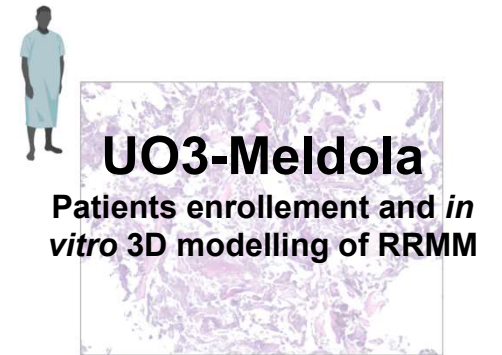
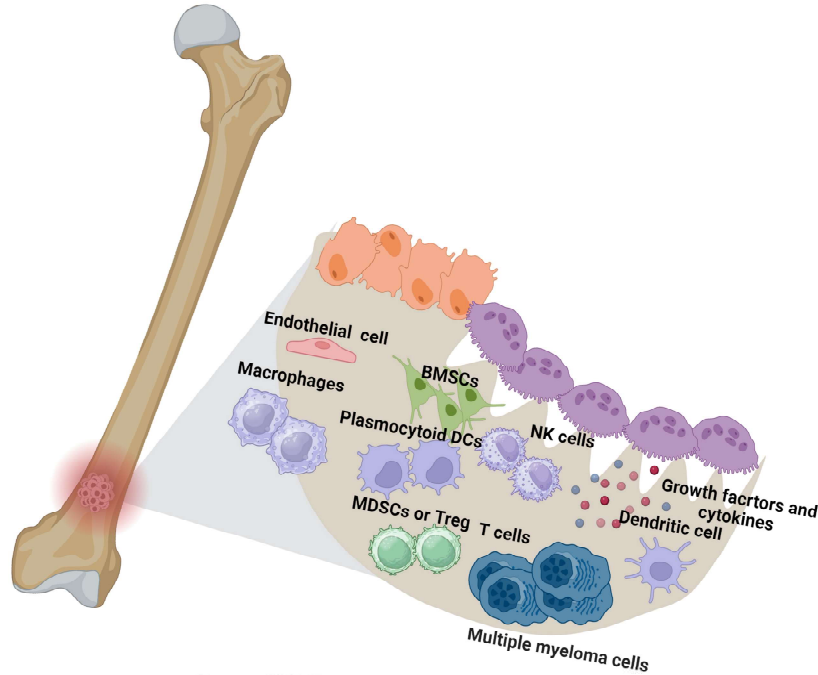
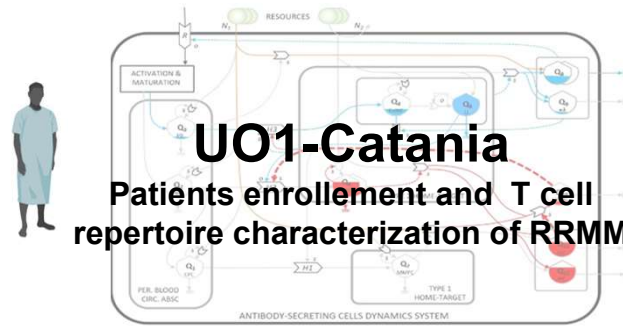
**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT1-2023-12377893	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Sicilia	Applicant/PI Coordinator: ROMANO ALESSANDRA

Project validation result

Message: Success



DEciphering Multiple Myeloma using Multiomic Approaches for Immunotherapy Modeling: DEMMMO

Tasks and Activities	involved UO	months	1 st YEAR				2 nd YEAR			
			1-3	3-6	6-9	9-12	1-3	3-6	6-9	9-12
Task 1: Geno-transcriptomic signature of PCs in RRMM patients undergoing bispecific antibodies (UO2 leader)										
Task 1.1 Depiction of the pheno-genome-transcriptomic landscape of MM patients undergoing TCEs immunotherapy	UO1, UO2									
T.1.1.1 Patients' selection and samples collection	UO1, UO2, UO3, UO4									
T.1.1.2 DNA extraction and quality controls	UO1, UO2									
Task 1.2 Single cell bioinformatic analysis	UO1, UO2									
Task 2: Uncovering the Molecular Interactions Between Multiple Myeloma Cells, Endothelial Cells, and Macrophages in Refractoriness to Anti-BCMA T-cell Engagers (UO4 leader)										
Task2.1 Evaluation of Endothelial Cells, and Macrophages in Refractoriness to Anti-BCMA T-cell Engagers.	UO1, UO4									
T.2.1.1 DNA sequencing and scTCR sequencing	UO1									
T.2.1.2 Microenvironment cells isolation and in vitro-manipulation	UO1, UO4									
Task2.2 3D modelling of extramedullary MM niche.	UO1, UO3, UO4									
Task 3: Modelling of MM as dynamic platform to study resistance to anti-BCMA T-cell Engagers therapy (UO1 leader)										
Task 3.1 3D modelling of MM bone marrow niche.	UO1, UO3									
T.3.1.1 Integrative profiling of PB immunome and BM microenvironment	UO1									
T.3.1.2 Four HMCLs cell culture and experiments set up	UO3									
T.3.1.3 Cas-9 screening and RNA sequencing	UO3									
T.3.1.4 Validation in vitro of relevant transcripts in 3D models	UO3									
Task 3.2 Development of an in silico simulator of MM evolution	UO1									