

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

33081 - Aviano (PN) - Italy
Via Franco Gallini 2
C.F. - P.IVA 00623340932
Tel. 0434/6591
Fax 0434/652182

CENTRO DI RIFERIMENTO
ONCOLOGICO



Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico di diritto pubblico (D.I. 31/07/1990, 18/01/2005, 11/12/2009)

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

N° **621** DEL **23/12/2022**

OGGETTO

PROGETTO PNRR-MAD-2022-12375663 DAL TITOLO “OVERCOMING PARPI RESISTANCE IN OVARIAN CANCER: FROM BIOLOGY TO CLINICAL APPLICATION” FINANZIATO NELL’AMBITO DEL PNRR NELL’AMBITO DELL’INIZIATIVA NEXT GENERATION EU – PNRR M6C2 - INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN. ACCETTAZIONE.

IL DIRETTORE GENERALE

Dott.ssa Francesca Tosolini

***nominato con Delibera di Giunta della Regione FVG n. 2270 del 27.12.2019
e incaricato con contratto n. 742/AP del 27.12.2019,
a decorrere dal 01.01.2020 e sino al 31.12.2024***

OGGETTO: Progetto PNRR-MAD-2022-12375663 dal titolo “Overcoming PARPi resistance in ovarian cancer: from biology to clinical application” finanziato nell’ambito del PNRR nell’ambito dell’iniziativa Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN. Accettazione.

Il Direttore Scientifico

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

VISTA la proposta progettuale di questo IRCCS PNRR-MAD-2022-12375663 dal titolo “Overcoming PARPi resistance in ovarian cancer: from biology to clinical application” di cui è Principal Investigator il Dr. Gustavo Baldassarre, Direttore della SOC Oncologia Molecolare e Modelli Preclinici di Progressione Tumorale, inviata tramite piattaforma WorkFlow della ricerca nei termini previsti dal bando sopracitato;

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:

1. è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);
2. si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTA la nota del Ministero della Salute trasmessa per il tramite della piattaforma WorkFlow della ricerca in data 13 dicembre 2022 (ID 2022013924) Prot.n.22266/D con la quale è stato comunicato che la valutazione della proposta progettuale in oggetto ha avuto esito positivo e che, pertanto, la stessa è stata ammessa a finanziamento;

VISTA la convenzione trasmessa dal Ministero della Salute con WF ID 2022014549 del 14/12/2022 (All. 1) da sottoscrivere entro il 31/12/2022 che regola l’affidamento a questo Istituto del Progetto di ricerca PNRR-MAD-2022-12375663 dal titolo “Overcoming PARPi resistance in ovarian cancer: from biology to clinical application.” finanziato per un importo complessivo di € 1.000.000,00;

Riassunti i punti salienti desunti dalla convenzione:

- Partner di progetto:
 - o UO1 CRO Aviano - Dr. Baldassarre – CoPI Dr.ssa Belletti
 - o UO2 Istituto Nazionale Tumori di Milano - Dr.ssa Mazzanzanica
 - o UO3 Istituto Nazionale Tumori G. Pascale di Napoli – Dr. Pignata

o UO4 Ospedale Cannizzaro di Catania – Dr. Capoluongo

- Inizio attività: da fissare entro il 20/05/2023
- Durata progetto: 24 mesi, prorogabili di ulteriori 6 mesi
- Importo finanziato. Euro 1.000.000,00
- CUP J13C22000770001

VISTA la scheda economica del progetto che prevede l'utilizzo del contributo concesso per le seguenti attività:

Costi UO	UO1 Cro Aviano Baldassarre	UO2 INT Milano Mezzanatica	UO3 Pascale Napoli Pignata	UO4 Ospedale Cannizzaro Capoluongo	TOTALE
1 Staff Salary	-	-			
2 Researchers Contracts	€ 130.000,00	€ 96.000,00	€ 78.000,00	€ 80.000,00	€ 384.000,00
3a.1 Equipment (Leasing-Rent)	€ 10.000,00	-	€ 80.100,00	€ 15.000,00	€ 105.100,00
3a.2 Equipment (buying)	-	-	-	-	-
3b Supplies	€ 60.000,00	€ 125.200,00	€ 40.000,00	€ 110.000,00	€ 335.200,00
3c Model Costs	€ 10.000,00	-	-	-	€ 10.000,00
4c. Subcontracts*	-	-	-	-	-
5 Patient costs	-	-	-	-	-
6 IT Services and Data Bases	€ 10.000,00	-	€ 8.000,00	-	€ 18.000,00
7 Travels	€ 9.000,00	€ 7.800,00	€ 2.500,00	€ 6.000,00	€ 25.300,00
8 Publication costs	€ 15.000,00	€ 5.000,00	€ 3.000,00	€ 4.000,00	€ 27.000,00
9 Dissemination	€ 9.000,00	€ 7.800,00	€ 4.000,00	€ 5.000,00	€ 25.800,00
10 Overheads*	€ 21.000,00	€ 18.200,00	€ 4.400,00	-	€ 43.600,00
11 Coordination Costs	€ 26.000,00	-		-	€ 26.000,00
Total	€ 300.000,00	€ 260.000,00	€ 220.000,00	€ 220.000,00	€ 1.000.000,00

Tutto ciò premesso, si propone:

- di accettare il contributo di € 1.000.000,00 disposto dal Ministero della Salute per l'attuazione del progetto PNRR-MAD-2022-12375663 dal titolo "Overcoming PARPi resistance in ovarian cancer: from biology to clinical application" finanziato nell'ambito del PNRR nell'ambito dell'iniziativa Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN;
- di sottoscrivere l'allegata convenzione PNRR-MAD-2022-12375663;
- di precisare che il suddetto finanziamento dovrà essere utilizzato esclusivamente per spese riferite al periodo di durata del programma di ricerca e per spese concernenti strettamente la realizzazione dell'attività di ricerca, alla cui acquisizione provvederanno i responsabili dei centri di risorsa secondo le materie delegate per competenza e sulla base della ripartizione del finanziamento riassunta nella precedente tabella;
- di introitare la predetta somma di € 1.000.000,00 in aumento del Conto 600.300.200.0.0.0 "Contributi da Ministero della Salute per Ricerca Finalizzata" dei Bilanci di competenza;

- di incaricare il Direttore Scientifico a porre in essere tutti gli adempimenti successivi derivanti dalla presente deliberazione e di tutti gli atti relativi alla gestione, realizzazione e rendicontazione del progetto in parola;

IL DIRETTORE GENERALE

Vista l'attestazione, da parte del responsabile della Struttura proponente, dell'avvenuta regolare istruttoria del provvedimento, anche in merito alla compatibilità amministrativa, tecnica e contabile con riferimento alla vigente legislazione regionale e statale;

Preso atto del visto del Direttore della SOC Gestione risorse Economico Finanziarie che attesta la regolarità contabile del presente provvedimento;

Preso atto del visto apposto dal Responsabile dell'Ufficio Legale che attesta la legittimità del presente provvedimento;

Visto il D.Lgs. 30.12.1992, n. 502 *“Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della L. 23 ottobre 1992, n. 421.”* e s.m. ed i.;

Visto il D.Lgs. 16.10.2003, n. 288 *“Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, a norma dell'articolo 42, comma 1, della L. 16 gennaio 2003, n. 3.”* e s.m. ed i.;

Vista la L.R. 10.08.2006, n. 14 *“Disciplina dell'assetto istituzionale, organizzativo e gestionale degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico “Burlo Garofolo” di Trieste e “Centro di Riferimento Oncologico” di Aviano.”* e s.m. ed i.;

Vista la L.R. 12.12.2019, n. 22 *“Riorganizzazione dei livelli di assistenza, norme in materia di pianificazione e programmazione sanitaria e sociosanitaria e modifiche alla legge regionale 26/2015 e alla legge regionale 6/2006”;*

Ricordato che il Direttore Scientifico, ai sensi del contratto di prestazione d'opera intellettuale:

- promuove e coordina l'attività di ricerca scientifica dell'Istituto e gestisce il relativo budget, attribuitogli dal Direttore Generale, la cui entità non può essere inferiore ai finanziamenti destinati all'Istituto per l'attività di ricerca e, complessivamente, all'ammontare dei conferimenti specificatamente destinati all'Istituto, in ragione del carattere scientifico del medesimo;
- individua i responsabili di ciascun progetto di ricerca, assegna loro il relativo specifico budget e ne verifica l'impiego;
- è responsabile della gestione dei finanziamenti della ricerca, dei quali negozia l'appropriato utilizzo con il Direttore Generale, e delle correlate rendicontazioni economiche e scientifiche, ivi compresa la sottoscrizione delle medesime;
- sovrintende all'attività di ricerca, assicurando la corretta gestione delle attività di coordinamento del trattamento dei dati delegati ai sensi del Regolamento aziendale, anche ai fini della tutela della proprietà intellettuale (brevetti) e allo sfruttamento dei risultati in campo industriale;
- è responsabile della corretta gestione ed impiego delle risorse assegnate, ivi compresa la gestione del personale;

acquisito, per quanto di rispettiva competenza, il parere favorevole:
del Direttore Sanitario, Dott. Nelso Trua,

del Direttore Amministrativo, Dott.ssa Cristina Zavagno
e del Direttore Scientifico, Dott.ssa Silvia Franceschi

D E L I B E R A

per le ragioni in premessa specificate, che qui si intendono tutte confermate e costituenti parte integrante e sostanziale anche del dispositivo:

1. di accettare il contributo di € 1.000.000,00 disposto dal Ministero della Salute per l'attuazione del progetto PNRR-MAD-2022-12375663 dal titolo "Overcoming PARPi resistance in ovarian cancer: from biology to clinical application" finanziato nell'ambito del PNRR nell'ambito dell'iniziativa Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN;
2. di sottoscrivere l'allegata convenzione PNRR-MAD-2022-12375663;
3. di precisare che il succitato finanziamento dovrà essere utilizzato esclusivamente per spese riferite al periodo di durata del programma di ricerca e per spese concernenti strettamente la realizzazione dell'attività di ricerca, alla cui acquisizione provvederanno i responsabili dei centri di risorsa secondo le materie delegate per competenza e sulla base della ripartizione del finanziamento riassunta nella precedente tabella;
4. di precisare che le imputazioni contabili sono quelle indicate in premessa;
5. di incaricare il Direttore Scientifico a porre in essere tutti gli adempimenti successivi derivanti dalla presente deliberazione e di tutti gli atti relativi alla gestione, realizzazione e rendicontazione del progetto in parola;
6. di precisare che la responsabilità sul rispetto degli adempimenti derivanti dalla convenzione in parola fanno capo alla Direzione Scientifica, tenuto conto delle suddette funzioni attribuite al Direttore Scientifico come da sintesi sopra esposta, nonché al singolo PI.

Allegati: n. 1

Elenco firmatari

ATTO SOTTOSCRITTO DIGITALMENTE AI SENSI DEL D.P.R. 445/2000 E DEL D.LGS. 82/2005 E SUCCESSIVE MODIFICHE E INTEGRAZIONI

Questo documento è stato firmato da:

NOME: RAFFAELLA CATTARUZZA

CODICE FISCALE: CTTRFL70L64A5160

DATA FIRMA: 23/12/2022 13:29:46

IMPRONTA: 5DF11A6FCB4522E8BEB50BD9CB69F09D84E8716BF8F7F9F641255AEAD67658EC
84E8716BF8F7F9F641255AEAD67658ECC65A8FC2F59EF863BD46C9488D0775D5
C65A8FC2F59EF863BD46C9488D0775D5FE7DBF393EF284BE8D66C85FA6AEAD09
FE7DBF393EF284BE8D66C85FA6AEAD09BA8F005E9F813753EC77C7AA5266007A

NOME: NELSO TRUA

CODICE FISCALE: TRUNLS68E13C352L

DATA FIRMA: 23/12/2022 13:50:23

IMPRONTA: 4AC0751DDC8FC36C8D04D6CD127F22EBA32820B617BAC9469364990EC2C78B4C
A32820B617BAC9469364990EC2C78B4C477B8B48370DEE239DF6560B17270C37
477B8B48370DEE239DF6560B17270C37D3BF8E4E2A0297C72979DFFBA51C4C8E
D3BF8E4E2A0297C72979DFFBA51C4C8E89F1394EDB67496744EB2388A7F9F654

NOME: LORENA BASSO

CODICE FISCALE: BSSLRN70L63I403Q

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:07:06

IMPRONTA: 90257A73822ED95A4EC47F1B19BD232F961E981E23B787213BA842808F92B7E1
961E981E23B787213BA842808F92B7E16312C125AB622AA542FB467B2862CCF6
6312C125AB622AA542FB467B2862CCF69EAB95537FF95B80E5DDB71EA1F2AAE7
9EAB95537FF95B80E5DDB71EA1F2AAE70DE99560E1D5BB037BC5D54DE77FC3B0

NOME: SILVIA FRANCESCHI

CODICE FISCALE: FRNSLV55B49F205D

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:17:01

IMPRONTA: C24EF61BED117487CEAEBA00C6478BD2CA495B8170E1372786266492DE60344C
CA495B8170E1372786266492DE60344CD132CA0DA3345E6456B54B5DD41C8489
D132CA0DA3345E6456B54B5DD41C8489083EDF8ED480BE76572B9E7D42B4A81C
083EDF8ED480BE76572B9E7D42B4A81C62FECC9898BE8A2D41234B164DEEF40

NOME: CRISTINA ZAVAGNO

CODICE FISCALE: ZVGCST68P69Z401X

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:25:43

IMPRONTA: 275BFD3DFE856AF7B0FD14822BCDEC5F5B04008805C6B87BDFFB2043362733CFA
B04008805C6B87BDFFB2043362733CFA0DCF9576567B8D96CB522C986CC8AFB6
0DCF9576567B8D96CB522C986CC8AFB64B4DADA8B15EA8D030BD7F4E79C8057B
4B4DADA8B15EA8D030BD7F4E79C8057B1A8037A81A9332CA57E9D7EA7A12736C

NOME: "FRANCESCA TOSOLINI"

CODICE FISCALE: TSLFNC68M54L483X

DATA FIRMA: 23/12/2022 15:13:07

IMPRONTA: 22B9038E619E527205D830FF53ED1A7589D57D2C14549C69F28D6FA18AA92F55
89D57D2C14549C69F28D6FA18AA92F55E15BABD38078481AAB801E14ED4895ED
E15BABD38078481AAB801E14ED4895ED0371C557ABBC3F3ACF08EC641A05FC51
0371C557ABBC3F3ACF08EC641A05FC510E83E6C8D782C420F1DA4D05E041833A

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

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Centro di Riferimento Oncologico di Aviano** e il Principal Investigator della ricerca **GUSTAVO BALDASSARRE**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non trasmissibili** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12375663**, dal titolo **Overcoming PARPi resistance in ovarian cancer: from biology to clinical application**;

Premesso che

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il decreto del Ministro della salute 1° aprile 2022 che nella relativa tabella ha previsto ai punti 2.1.1 - proof of concept, 2.1.2 – tumori e malattie rare e 2.1.3 – malattie altamente invalidanti, la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 - del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica;

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

VISTO il decreto direttoriale n. 27 del 2 novembre 2022, registrato con Visto n. 1054 dall'Ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022, con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTO l'art. 7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ove vengono individuati gli uffici in cui si articola la Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, indicando le specifiche competenze assegnate agli uffici 3 e 4 della stessa;

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

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma WorkFlow della ricerca in data 13 dicembre 2022 con il quale è stato comunicato che la valutazione della proposta progettuale ha avuto esito positivo e che, pertanto, la stessa è stata ammessa a finanziamento;

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

il Ministero della Salute (di seguito "Ministero"), in qualità di Amministrazione titolare, rappresentato dal dott. Gaetano Guglielmi/ – Direttore dell'Ufficio 3 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "DGRIC")

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Francesca Tosolini** in qualità di legale rappresentante del **Centro di Riferimento Oncologico di Aviano**, codice fiscale **00623340932** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **GUSTAVO BALDASSARRE** (codice fiscale **BLDGTV66T23F839V**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12375663** dal titolo **Overcoming PARPi resistance in ovarian cancer: from biology to clinical application**

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 **Centro di Riferimento Oncologico di Aviano** codice fiscale **00623340932**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **GUSTAVO BALDASSARRE**, codice fiscale **BLDGTV66T23F839V**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12375663** dal titolo **Overcoming PARPi resistance in ovarian cancer: from biology to clinical application**, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

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

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

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 20 maggio 2023, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER del progetto e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
 - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
 - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
 - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
 - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
 - g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.

5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **1.000.000,00€** (Euro **un milione/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziato in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

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

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

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

- 22) garantire la disponibilità dei documenti giustificativi relativi alle spese sostenute e ai target realizzati così come previsto ai sensi dell'articolo 9 punto 4 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108;
- 23) predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS" i relativi documenti riferiti alle procedure e i giustificativi di spesa e pagamento necessari ai controlli ordinari di legalità e ai controlli amministrativo-contabili previsti dalla legislazione nazionale applicabile, nel rispetto di quanto previsto dall'articolo 22 del Reg. (UE) n. 2021/241 e dell'art. 9 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108 la documentazione;
- 24) assicurare che tutte le spese rendicontate siano state effettuate entro il periodo di svolgimento del progetto e che gli eventuali pagamenti per fatture emesse nel periodo di svolgimento del progetto siano completate entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;
- 25) inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), le richieste di pagamento al Ministero tramite il portale Workflow della Ricerca e/o il sistema informativo "ReGiS" con allegata la rendicontazione dettagliata delle spese effettivamente sostenute e del contributo al perseguimento delle milestones e dei target associati alla misura PNRR di riferimento, unitamente ai documenti giustificativi appropriati secondo le tempistiche e le modalità riportate nei dispositivi attuativi;
- 26) garantire l'utilizzo di un conto corrente dedicato necessario per l'erogazione dei pagamenti e l'adozione di una contabilità separata o di un'apposita codificazione contabile e informatizzata per tutte le transazioni relative al progetto al fine di assicurare la tracciabilità dell'utilizzo delle risorse del PNRR;
- 27) assicurare, direttamente o attraverso le Istituzioni da esso dipendenti in cui saranno svolte le attività di ricerca, l'anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- 28) partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero.
- 29) garantire, anche attraverso la trasmissione di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento del progetto, che il Ministero riceva tutte le informazioni necessarie, relative alle linee di attività per l'elaborazione delle relazioni annuali di cui all'articolo 31 del Regolamento (UE) n. 2021/241, nonché qualsiasi altra informazione eventualmente richiesta;
- 30) conseguire il raggiungimento degli obiettivi dell'intervento, quantificati secondo gli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura PNRR di riferimento, e fornire, su richiesta dal Ministero, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
- 31) garantire il rispetto degli obblighi in materia di comunicazione e informazione previsti dall'art. 34 del Regolamento (UE) 2021/241 indicando nella documentazione progettuale che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicito riferimento al finanziamento da parte dell'Unione europea e all'iniziativa Next Generation EU (ad es. utilizzando la frase "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN"), riportando nella documentazione progettuale il logo dell'Unione europea e fornire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia web sia social, in linea con quanto previsto dalla Strategia di Comunicazione del PNRR;
- 32) fornire i documenti e le informazioni necessarie secondo le tempistiche previste e le scadenze stabilite dai Regolamenti comunitari e dal Ministero e per tutta la durata del progetto;
- 33) garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero sull'avvio e l'andamento di eventuali procedimenti di carattere giudiziario, civile, penale o amministrativo che dovessero interessare le operazioni oggetto del progetto, comunicare le irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie, nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;
- 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca

beneficiari di un sostegno”, riconducibile alla misura oggetto del presente avviso, tenuto conto che, ai sensi dell’art. 3, comma 3, del Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza “la comunicazione di informazioni per l’aggiornamento degli indicatori comuni ha luogo ogni anno entro il 28 febbraio e il 31 agosto. Il periodo di riferimento copre l’intero periodo di attuazione del piano, dal 1° febbraio 2020 in poi, se del caso, fino alle rispettive date limiti del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno.”

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

1. Il **Ministero** con la presente convenzione rappresenta alla controparte che il monitoraggio tecnico-scientifico sarà svolto dalla Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall’Unità di missione per l’attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
2. Il Soggetto attuatore-beneficiario, secondo le indicazioni fornite dal Ministero, deve registrare su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all’ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull’avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto nel sistema informatico “ReGiS” e implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l’espletamento dei controlli amministrativo-contabili a norma dell’art. 22 del Reg. (UE) 2021/241 da parte dall’Unità di missione per l’attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) deve trasmettere i dati sull’avanzamento tecnico-scientifico del progetto tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema “ReGiS” corredata di documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l’espletamento dei controlli amministrativo-contabili e delle verifiche sullo stato di avanzamento del progetto.
4. Il Soggetto attuatore-beneficiario, pertanto, dovrà inoltrare allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema informatico “ReGiS”, la richiesta rendicontazione delle spese volte a supportare le richieste di pagamento che dovranno essere formalmente trasmesse all’Unità di Missione del Ministero comprensiva dell’elenco di tutte le spese effettivamente sostenute nel periodo di riferimento, gli avanzamenti relativi agli indicatori di intervento/progetto con specifico riferimento alle milestones e ai target del PNRR. Tale richiesta dovrà essere corredata dalla documentazione specificatamente indicata nelle procedure in essere del Ministero.
5. Le spese incluse nelle richieste di pagamento del Soggetto attuatore/beneficiario, se afferenti ad operazioni estratte a campione, sono sottoposte, per il tramite del Sistema Informatico “ReGiS”, alle verifiche, se del caso anche in loco da parte delle strutture deputate al controllo del Ministero.
6. Nello specifico, l’Unità di missione per l’attuazione degli interventi del PNRR del Ministero della Salute e eventuali altre amministrazioni coinvolte a diversi livelli di controllo eseguono le verifiche sulle procedure, sulle spese e sui target in conformità con quanto stabilito dall’art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241 al fine di garantire la tutela degli interessi finanziari dell’Unione, la prevenzione, individuazione e rettifica di frodi, di casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché il recupero di somme erroneamente versate o utilizzate in modo non corretto.
7. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute svolge nel merito le funzioni di verifica tecnico-scientifica sullo stato di avanzamento del progetto in questione in coerenza con lo stato di rendicontazione delle spese.

Art. 7 Valutazione intermedia

1. Allo scadere dei 12 mesi dall’inizio dell’attività della ricerca e comunque non oltre trenta (30) giorni da tale termine, il Soggetto attuatore-beneficiario trasmette al Ministero tramite il portale Workflow della ricerca la relazione intermedia sullo stato d’attuazione scientifica della ricerca - sottoscritta

digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator - contenente la descrizione delle attività progettuali svolte complessivamente e dalle singole unità operative, da cui risulti lo stato avanzamento lavori (SAL) e il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel progetto approvato. Tale relazione deve contenere una sintesi, a cura del Principal Investigator, che illustri, nella globalità, lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate da eventuali Enti co-finanziatori e l'apporto fornito da eventuali subcontraenti. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Direzione della Ricerca ed innovazione in sanità, sarà caricata dal Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator all'interno del sistema informativo "ReGiS".

2. Il Ministero ha facoltà, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
3. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, ha facoltà di comunicare all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del medesimo Ministero, che sussistono le condizioni per non erogare le successive quote a rimborso, subordinandole all'esito positivo del giudizio in ordine alla relazione finale, qualora la relazione intermedia, all'esito dell'istruttoria, non sia considerata idonea a dimostrare che siano stati pienamente raggiunti gli obiettivi medio termine o emerga che essa sia stata condotta non in piena conformità con quanto previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c), un dossier, qualora la relazione intermedia, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

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

- e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
 4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore/beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
 5. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerge che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

1. Le procedure di erogazione dei fondi su richiesta del Soggetto attuatore/beneficiario a titolo di anticipazione e a titolo di rimborso all'Unità di missione del Ministero della salute seguono le specifiche modalità in conformità con quanto indicato nell'Avviso e di seguito riportate:
 - massimo 40% al momento della comunicazione, da parte del Soggetto beneficiario, dell'inizio dell'attività di ricerca, a titolo di anticipazione.
 - quota a rimborso per un ulteriore per massimo un complessivo pari all'80% dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, sulla base della presentazione delle richieste di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute dal Soggetto beneficiario, come risultanti dal sistema informatico di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
 - quota a rimborso residuale a saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, sulla base della presentazione della richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
2. A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il Soggetto attuatore/beneficiario si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, nell'eventualità in cui le somme da corrisondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione.
3. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Al termine delle verifiche la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute comunicherà dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero Salute le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 3 mesi prima della scadenza del progetto, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGIS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia ovverosia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.

5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore/beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

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

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.
2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.

3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

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

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Francesca Tosolini**, codice fiscale **TSLFNC68M54L483X** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **GUSTAVO BALDASSARRE**, codice fiscale **BLDGTV66T23F839V**



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

PI / Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

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

Proposal title: Overcoming PARPi resistance in ovarian cancer: from biology to clinical application

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Oncology 2 - Translational Clinical

Project Classification SS: Basic Mechanisms of Cancer Therapeutics - BMCT

Project Keyword 1: Effect of anti-neoplastic agents on tumor cell anabolic processes including: macromolecular synthesis, DNA repair, gene regulation, immortalization, differentiation, cell cycle and checkpoint control, RNA translation, and signal transduction

Project Request:

Animals:

Humans:

Clinical trial:

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: Ovarian cancer, PARP inhibitors, genetic and epigenetic regulation, immune response, preclinical models, translational clinical trials

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

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

BACKGROUND: Epithelial Ovarian Cancer (EOC) is a highly lethal gynecological malignancy. Survival of patients is tightly linked to their response to platinum (PT)-based chemotherapy. PARP inhibitors (PARPi), added as maintenance therapy, has significantly improved the progression free survival of EOC patients. However, the majority of PARPi-treated patients develops resistance and often cross resistance to PT, substantially limiting the treatment efficacy in the following lines of therapy and leaving very few therapeutic options for these patients. The mechanisms responsible for this resistance, the one explaining long response to the treatment and the markers that could predict them, other than BRCA1/2 mutations, have not been fully elucidated yet. Homologous Recombination Deficiency (HRD) has been proposed to correlate with EOC patient outcome, however, data on its use as predictive biomarker to distinguish PARPi/PT long responder patients from resistant ones are still debated.

AIMS: We aim to tackle the issue of PARPi/PT resistance mechanisms in EOC, in order to a) shed light into the mechanisms of sensitivity and resistance; b) identify predictive biomarkers that could allow a better assignment of patients to personalized and combination therapies; c) identify new druggable targets exploitable for the development of novel treatment strategies, better tailored on the disease of each individual patient.

METHODOLOGIES: Increasing evidences and our preliminary data strongly suggest that, genetic and epigenetic modifications and the host immune response all contribute to therapeutic sensitivity/resistance mechanisms in EOC. Thus, thanks to the long lasting and successful collaboration already in place among the 4 participating Units, we will pursue the investigation of both tumor-specific and microenvironmental cues that impinge on PARPi/PT response, exploiting unique in vitro and in vivo models of EOC and through validation of the finding in ad hoc clinical trials.

Through the use of PARPi/PT sensitive and resistant EOC cell lines, we will study at molecular, mechanistic and functional level the pathways and the genetic and epigenetic modifications/modifiers (such as the G9a/GLP HMTs and miRs) that subtend the response to DNA damage and repair, following PARPi/PT treatment.

The ID8 syngenic mouse model and a newly genetically modified mouse model of EOC will be used to assess the contribution of the tumor microenvironment and immune cells to the treatments and to identify the mechanisms of response (such as the STING pathway), using both PARPi/PT sensitive and resistant models. Furthermore, by running xenotrials in PDX, generated from both PARPi/PT sensitive and resistant EOC, we will be able to assess the response to new treatments/combinations/schedules, necessary for a robust and promising translation of our results to the clinic.

Finally, in search of biomarkers of PARPi/PT resistance that could be easily transferable to the clinic, we will design and conduct a prospective trial to evaluate genetic and epigenetic modification and/or modifiers, in solid and liquid biopsies of PARPi treated EOC patients.

EXPECTED RESULTS: We anticipate that our research efforts, exploiting unique preclinical models and large collections of



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

EOC human specimens, will be of great relevance and impact to the human pathology and the clinical management of EOC 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

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	00623340932	Department of Research - Unit of Molecular Oncology	Coordination of the project. Characterization of preclinical models. Study of specific epigenetic modifications		X
2 - Istituto Nazionale Tumori (INT) - Milano	80018230153	Department of Research - Unit of Molecular therapies	Characterization of immune regulation in preclinical models. Study of circulating microRNAs		X
3 - Istituto Nazionale Tumori G. Pascale	911350635	Uro-Gynecological Oncology Department - Division of Medical Oncology	Coordination of clinical activities and centralization of tissue specimens collection and processing	X	X
4 - Ospedale Cannizzaro	04721280875	Department of Clinical Pathology	Responsible of genomic and epigenomic analyses	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Belletti Barbara	Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Co-PI. Will help the PI in coordination activity Responsible for the in vivo experimentation
2 - MEZZANZANICA DELIA	Istituto Nazionale Tumori (INT) - Milano	Coordinator of UO2 Responsible of the study of miR role in PARPi resistance
3 - Colombo Mario Paolo	Istituto Nazionale Tumori (INT) - Milano	Coordination of the activities related to the study of immune infiltration
4 - Pignata Sandro	Istituto Nazionale Tumori G. Pascale	Coordinator of UO3 Responsible for the design and conduction of clinical trials
5 - CAPOLUONGO Ettore Domenico	Ospedale Cannizzaro	Coordinator of UO4 Responsible of the genomic and epigenomic analyses on solid and liquid biopsies
6 Under 40 - BASSANI BARBARA	Istituto Nazionale Tumori (INT) - Milano	Involved in the studies related to the study of immune infiltration
7 Under 40 - CECERE SABRINA CHIARA	Istituto Nazionale Tumori G. Pascale	Involved in the design and conduction of clinical trials



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Belletti Barbara	X			21/12/1968	F
2 - MEZZANZANICA DELIA				08/02/1961	F
3 - Colombo Mario Paolo				25/09/1955	M
4 - Pignata Sandro		X		03/08/1962	M
5 - CAPOLUONGO Ettore Domenico				25/09/1970	M
6 Under 40 - BASSANI BARBARA				28/07/1987	F
7 Under 40 - CECERE SABRINA CHIARA				05/07/1982	F

Person in charge for the animal experiment: Baldassarre GUSTAVO

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 - DI LAURO TERESA	Istituto Nazionale Tumori G. Pascale	17/07/1992	F	She will work in UO3 on the collection, processing and analyses of solid and liquid biopsies from EOC patients	Biology Degree	Currently unemployed
1 - Mosca Claudia	Ospedale Cannizzaro	01/12/1984	F	She will work in UO4 on the genomic and epigenomic analyses on solid and liquid biopsies from EOC patients.	Pharmacy Degree and PhD in biomedicine	Department Biomedical and biotechnological science, University of Catania

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via F. Gallini 2, Aviano (PN), 33081, Italy

PEC: protocollo@pec.cro.it

Operative Unit Number 2:

Address: Via Venezian 1, Milano, 20133 Italy

PEC: direzione.scientifica@pec.istitutotumori.mi.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via Mariano Semmola, Napoli, 80131, Italy

PEC: protocollogenerale@istitutotumori.na.it

Operative Unit Number 4:

Address: Via Messina 829, Catania, 95126, Italy

PEC: laboratorioanalisi@pec.aoec.it

Sent date: 07/07/2022 17.20



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

[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 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Baldassarre

First Name: GUSTAVO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 23/12/1966

Place of Birth: Napoli

Official H index (Scopus or Web of Science): 42.0

Scopus Author Id:7004576372

ORCID ID:0000-0002-9750-8825

RESEARCH ID:K-1350-2016

Contact address

Current organisation name: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Research - Unit of Molecular Oncology

Street: Via Franco Gallini 2

Postcode / Cedex: 33081

Town: Aviano

Phone:+393400066901

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Medical School, University Federico II, Naples, Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization Degree in Medical Oncology, Summa (70/70) cum Laude Field of study Clinical and Experimental Oncology	1992	1996
University Federico II, Naples, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery M.D. Degree, Summa (110/110)	1986	1991

Personal Statement:

Dr Baldassarre is Director of the Unit of Molecular Oncology, working in the Research Department at the CRO, Aviano. He formed a competitive research group with all the expertise and technologies necessary for a comprehensive analysis of tumor growth and metastasis formation. He has focused his activity on the possibility to answer some unmet clinical needs, particularly for breast and ovarian cancer patients.

He will be responsible for project coordination, aims achievement, data analysis and interpretation of the results.

He will directly supervise the work described in Aim 1-2 on the epigenetic regulation of PARPi resistance.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro di Riferimento Oncologico (CRO-Aviano), National Cancer Institute	Division of Molecular Oncology and Preclinical Models of Tumor Progression	Aviano, PN, Italy	Director	2017	2022
Centro di Riferimento Oncologico (CRO-Aviano), National Cancer Institute	Division of Experimental Oncology 2	Aviano, PN, Italy	Temporary Director	2015	2017
University of Trieste	PhD school in Molecular Biomedicine	Trieste, Italy	External Professor	2013	2022
Centro di Riferimento Oncologico (CRO-Aviano), National Cancer Institute	Experimental Oncology 2 / SCICC Laboratory	Aviano, PN, Italy.	Group Leader (permanent position)	2002	2022
Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University,	Department of Microbiology and Immunology	Philadelphia, PA (USA)	Visiting Scientist	2002	2002
Centro di Riferimento Oncologico, CRO-Aviano, National Cancer Institute	Division of Experimental Oncology 2	Aviano, PN Italy	Researcher (temporary research contract)	2001	2002
Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University,	Department of Microbiology and Immunology	Philadelphia, PA (USA).	Postdoctoral Research Fellow	2000	2001
National Cancer Institute Fondazione G. Pascale	Division of Experimental Oncology E	Naples, Italy	Researcher (temporary research contract)	1996	1999
University of Naples Federico II	Division of Medical Oncology	Naples, Italy	Resident in clinical and experimental oncology	1992	1996
International Institute of Genetic and Biophysic	Laboratory of Human Genetics	Naples, Italy	Postdoctoral fellow	1991	1993

Other awards and honors

1990: ERASMUS Pre-doctoral fellowship (Student exchanges within Europe).
 1998: FIRC postdoctoral fellow for cancer research
 2002: AACR Scholar-in-Training Award 2002, Annual Meeting in San Francisco, CA.
 2003: SIC (Italian Cancer Society) Young Investigator Award for Cancer Research
 2005: "Highly Commended" award from EACR (European Association for Cancer Research)

Other CV informations

MEMBERSHIP

2020-23 Member of the board of directors of Italian Cancer Society (SIC)
 2021-23. Member of the board of directors of Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) group.

FUNDING

30 competitive grants From Italian Association for Cancer Research (AIRC), Italian Ministry of Health, Italian Ministry of Foreign Affairs, Italian Ministry of Education and Research, Worldwide Cancer Research

REVIEWER for

Italian Ministry of Education and Research, German Federal Ministry of Education and Research (BMBF); ad hoc Reviewer for several Universities and Institutions; Member of AIRC Scientific Committee (2011-18).

Editor of Molecular Cancer; Diagnostics

Author of 129 peer reviewed publications (1992-2021); Total Impact Factor (IF 2021) = 1009.8; Mean IF = 9.1.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
p27kip1 controls H-Ras/MAPK activation and cell cycle entry via modulation of MT stability	Article	13916-21	112	2015	10.1073/pnas.1508514112	26512117	39	L
Radiotherapy-induced miR-223 prevents relapse of breast cancer by targeting the EGF pathway	Article	4914-26	35	2016	10.1038/onc.2016.23	26876200	42	C
Loss of p27kip1 increases genomic instability and induces radio-resistance in luminal breast cancer cells.	Article	595	7	2017	10.1038/s41598-017-00734-3	28377607	17	L
An Integrated Approach Identifies Mediators of Local Recurrence in Head and Neck Squamous Carcinoma.	Article	3769-3780	23	2017	10.1158/1078-0432.CCR-16-2814	28174235	22	L
CDK6 protects epithelial ovarian cancer from platinum-induced death via FOXO3 regulation	Article	1415-1433	9	2017	10.15252/emmm.201607012	28778953	44	L
Common biological phenotypes characterize the acquisition of platinum-resistance in epithelial ovarian cancer cells	Article	7104	7	2017	10.1038/s41598-017-07005-1	28769043	20	L
Landscape of CDKN1B Mutations in Luminal Breast Cancer and Other Hormone-Driven Human Tumors.	Review	393	9	2018	10.3389/fendo.2018.00393	30065701	15	L
Stathmin Is Required for Normal Mouse Mammary Gland Development and Delta-16HER2-Driven Tumorigenesis.	Article	397-409	79	2019	10.1158/0008-5472.CAN-18-2488	30478213	13	C
p27kip1 at the crossroad between actin and microtubule dynamics.	Review	14	2	2019	10.1186/s13008-019-0045-9	30976290	10	L
USP1 links platinum resistance to cancer cell dissemination by regulating Snail stability.	Article	eaav3235	5	2019	10.1126/sciadv.aav3235	31086816	46	L
TIMP-1 is Overexpressed and Secreted by Platinum Resistant Epithelial Ovarian Cancer Cells	Article	6	9	2020	10.3390/cells9010006	31861382	8	L
Splicing factor proline- and glutamine-rich (SFPQ) protein regulates platinum response in ovarian cancer-modulating SRSF2 activity	Article	4390-4403	39	2020	10.1038/s41388-020-1292-6	32332923	18	L
Serum- and glucocorticoid- inducible kinase 2, SGK2, is a novel autophagy regulator and modulates platinum drugs response in cancer cells.	Article	6370-6386	39	2020	10.1038/s41388-020-01433-6	32848212	6	C
Differential miRNAs expression pattern of irradiated breast cancer cell lines is correlated with radiation sensitivity.	Article	9054	10	2020	10.1038/s41598-020-65680-z	32493932	8	L
RNA splicing alteration in the response to platinum chemotherapy in ovarian cancer: A possible biomarker and therapeutic target.	Review	586-615	41	2021	10.1002/med.21741	33058230	3	L
CDKN1B mutation and copy number variation are associated with tumor aggressiveness in luminal breast cancer	Article	234-245	253	2021	10.1002/path.5584	33140857	2	L
Inhibition of CDK4/6 as Therapeutic Approach for Ovarian Cancer Patients: Current Evidences and Future Perspectives.	Review	3035	13	2021	10.3390/cancers13123035	34204543	2	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
miR-9 modulates and predicts the response to radiotherapy and EGFR inhibition in HNSCC	Article	e12872	13	2021	10.15252/emmm.202012872	34062049	4	L
p27kip1 expression and phosphorylation dictate Palbociclib sensitivity in KRAS-mutated colorectal cancer.	Article	951	12	2021	10.1038/s41419-021-04241-2	34654798	0	L
Evaluation of angiogenesis-related genes as prognostic biomarkers of bevacizumab treated ovarian cancer patients: Results from the phase iv mito16a/mango ov-2 translational study	Article	5152	13	2021	10.3390/cancers13205152	34680301	1	L

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

** Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Downregulation of miR-223 expression is an early event during mammary transformation and confers resistance to CDK4/6 inhibitors in luminal breast cancer	Article	1064-1077	80	2020	10.1158/0008-5472.CAN-19-1793	31862778	26
USP1 links platinum resistance to cancer cell dissemination by regulating Snail stability	Article	eaav3235	5	2019	10.1126/sciadv.aav3235	31086816	46
CDK6 protects epithelial ovarian cancer from platinum-induced death via FOXO3 regulation	Article	1415-1433	9	2017	10.15252/emmm.201607012	28778953	43
Development and validation of a microRNA-based signature (MiROvaR) to predict early relapse or progression of epithelial ovarian cancer: a cohort study	Article	1137-1146	17	2016	10.1016/S1470-2045(16)30108-5	27402147	85
Radiotherapy-induced miR-223 prevents relapse of breast cancer by targeting the EGF pathway	Article	4914-4926	35	2016	10.1038/onc.2016.23	26876200	42
P27kip1 controls H-Ras/MAPK activation and cell cycle entry via modulation of MT stability	Article	13916-13921	112	2015	10.1073/pnas.1508514112	26512117	39
Surgery-induced wound response promote stem-like and tumor-initiating features of breast cancer cells, via STAT3 signaling	Article	6267-6279	5	2014	10.18632/oncotarget.2195	25026286	49
C1q as a unique player in angiogenesis with therapeutic implication in wound healing	Article	4209-4214	111	2014	10.1073/pnas.1311968111	24591625	82
Stathmin regulates mutant p53 stability and transcriptional activity in ovarian cancer	Article	707-722	5	2013	10.1002/emmm.201201504	23610071	41
A microRNA signature defines chemoresistance in ovarian cancer through modulation of angiogenesis.	Article	9845-50	110	2013	10.1073/pnas.1305472110	23697367	146

** Autocertificated

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Associazione Italiana Ricerca sul Cancro	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2013-2016	p27 as sensor and mediator of antiproliferative signals in breast cancer	Coordinator	330.000,00	https://www.pages.irc.it/Submissions/ProjectSummary.aspx?projectId=6079
Associazione Italiana Ricerca sul Cancro AIRC	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2016-2019	Dissecting the roles of CDKN1B in Luminal Breast Cancer	Coordinator	366.291,00	https://www.pages.irc.it/Submissions/ProjectSummary.aspx?projectId=14557
Regione Friuli Venezia Giulia	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2018-2020	Nuovi biomarcatori e potenziali target per migliorare la diagnosi e il trattamento del tumore alla mammella triplice negativo - TNBCneo	Collaborator	60.000,00	https://www.cro.sanita.fvg.it/export/sites/cro/it/ricercatori/documenti/TNBCneo.pdf
Regione Friuli Venezia Giulia	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2018-2021	PerMiD Tumori della testa e del collo: Personalizzare le cure migliorando la diagnosi molecolare	Coordinator	120.000,00	https://www.cro.sanita.fvg.it/export/sites/cro/it/ricercatori/documenti/PerMiD.pdf
Ministero della Salute	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2020-2024	Olaparib in wild type germinal and somatic BRCS platinum sensitive recurrence ovarian cancer: a MITO (Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer) study"	Collaborator	160.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5127_listaFile_itemName_0_file.pdf
Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2019-2022	Studio dei meccanismi che regolano la diffusione e chemoresistenza del cancro ovarico: opportunità per migliorare la sopravvivenza dei pazienti	Coordinator	166.000,00	https://www.esteri.it/mae/resource/doc/2018/12/jcm_final_signed.pdf
Ministero della Salute	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2018-2023	Understanding Ovarian Cancer dissemination and chemoresistance: Opportunities to improve patients' survival.	Coordinator	447.700,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_8_file.pdf
Ricerca Finalizzata ACC	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2019-2022	Identificazione e validazione di nuove strategie per aumentare attivazione, Espansione, sopravvivenza, penetrazione nei tessuti e azione citotossica delle cellule CAR-T: "Strategies to promote the penetration and persistence of CAR cells in solid tumors: Epithelial Ovarian Carcinomas"	Collaborator	76.630,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5576_0_file.pdf



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (MIUR)	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2021-2023	Sviluppo e industrializzazione farmaci innovativi per terapia molecolare personalizzata	Collaborator	423.000,00	http://www.ponricerca.gov.it/opportunita/progetti-di-ricerca-industriale-e-sviluppo-sperimentale/salute/
Associazione Italiana Ricerca sul Cancro AIRC	Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano	2022-2027	Non-cell cycle CDKs as therapeutic targets and predictive biomarkers during ovarian cancer progression	Coordinator	876.000,00	http://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/gustavo-baldassarre



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Belletti

First Name: Barbara

Last name at birth:

Gender: F

Title: Co-PI. Will help the PI in coordination activity
Responsible for the in vivo experimentation

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Macerata

Date of birth: 21/12/1968

Official H index (Scopus or Web of Science): 29.0

Scopus Author Id:6603835197

ORCID ID:0000-0003-2249-0285

RESEARCH ID:J-2028-2018

Contact address

Current organisation name: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Research - Unit of Molecular Oncology

Street: Via Gallini, 2

Postcode / Cedex: 33081

Town: Aviano

Phone:+393408060191

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples, Federico II	Specialization / Specializzazione	Clinical and Molecular Pathology	1997	2000
University of Bologna, Italy	PhD	Cellular and Molecular Biology	1992	1996
University of Bologna, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biological Sciences	1987	1992

Personal Statement:

Dr B. BELLETTI has been working on cancer, particularly breast cancer, all throughout her career, pursuing and successfully exploiting molecular and biological approaches, in both in vitro and in vivo models.

Her strong background in basic and translational research and ability to work with both clinicians and researchers will be crucial to coordinate this team and achieve the major goals of the project.

In the last few years, thanks to a tight collaboration with surgeons and pathologists of the Breast Unit, she has generated and characterized many Patient-Derived Organoids (PDO) and Xenografts (PDX), from Luminal Breast Cancer patients. These preclinical models will provide the background for the research proposed here and the ideal tools to test novel targeted anti-cancer therapeutics.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro di Riferimento Oncologico of Aviano (CRO), IRCCS	Unit of Molecular Oncology	Aviano, Italy	Staff Scientist, Dirigente Biologa	2005	2022
Centro di Riferimento Oncologico of Aviano (CRO), IRCCS	Division of Experimental Oncology, 2	Aviano, Italy	EMBO post doctoral 2-years fellowship recipient	2003	2004
Thomas Jefferson University	Kimmel Cancer Center - Dr Baserga Lab	Philadelphia, PA, U.S.A.	Visiting Scientist	2002	2002
Centro di Riferimento Oncologico of Aviano (CRO), IRCCS	Division of Experimental Oncology 2	Aviano, Italy	Post-doctoral fellow	2002	2002
Thomas Jefferson University	Kimmel Cancer Center - Dr Baserga Lab	Philadelphia, PA, U.S.A.	Post doctoral fellow	2000	2001
G. Pascale Foundation, IRCCS, National Cancer Institute	Unit of Experimental Oncology E	Naples, Italy	FIRC/AIRC post doctoral 3 years-fellowship recipient	1997	2000
International Institute of Genetics and Biophysics (IIGB)	Human Genetics	Naples, Italy	Visiting PhD student	1993	1993

Other awards and honors

2021-now: PI in 2 CRO intramural grants for Breast Cancer research

2019-now: Collaborator of RF-2018-12367026 from MoH

2018-now: PI of 5y IG from AIRC

2014-2017: PI of 3y IG AIRC

2010-2013:PI of 3y IG AIRC

2012: Winner of AACR Highly Rated Paper

2003-2006: Recipient 2y EMBO Fellowship

1997-2000: Recipient 3y FIRC Fellowship

Other CV informations

Dr Belletti has published 79 papers in peer-reviewed journals, with total citation number of 2586, a total IF of 570.

(average IF 7,9). She has active (first, last or corresponding) authorship in 32 of these papers (average IF 8,8).

She is part of the Breast Unit and participates, for the molecular activities, to the MultiDisciplinary Group and the Molecular Tumor Board of the Institute.

She has tutored and mentored over 30 students, for graduation and PhD, many of which have successfully pursued a research career, in Italy or abroad.

She is Editorial Board Member for Scientific Report, PLoS ONE and Frontiers Oncology/Endocrinology, and serves as Reviewer for several journals.

She is associate member of AACR, SIC and ABCD societies.

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
-------	------	-----	-----	------	-----	------	--------	-----



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The many facets of miR-223 in cancer: Oncosuppressor, oncogenic driver, therapeutic target, and biomarker of response	Review	e1659	12	2021	10.1002/wrna.1659	33951281	5	L
CDKN1B mutation and copy number variation are associated with tumor aggressiveness in luminal breast cancer	Article	234-245	253	2021	10.1002/path.5584	33140857	2	C
Downregulation of miR-223 expression is an early event during mammary transformation and confers resistance to CDK4/6 inhibitors in luminal breast cancer	Article	1064-1077	80	2020	10.1158/0008-5472.CAN-19-1793	31862778	26	L
Stathmin Is Required for Normal Mouse Mammary Gland Development and Delta16HER2-Driven Tumorigenesis	Article	397 - 409	79	2019	10.1158/0008-5472.CAN-18-2488	30478213	11	L
STAT3 in breast cancer onset and progression: A matter of time and context	Review	2818	19	2018	10.3390/ijms19092818	30231553	14	L
Loss of p27^{kip1} increases genomic instability and induces radio-resistance in luminal breast cancer cells	Article	595	7	2017	10.1038/s41598-017-00734-3	28377607	17	C
Roles of CDKN1B in cancer?	Editorial	529-530	7	2015	10.18632/aging.100786	26298275	4	F
Time-tuning cancer therapy	Editorial	531 - 532	7	2015	10.18632/aging.100793	26298846	0	L
Preclinical validation of a novel compound targeting p70S6 kinase in breast cancer	Article	958 - 976	8	2016	10.18632/aging.100954	27155197	7	L
Radiotherapy-induced miR-223 prevents relapse of breast cancer by targeting the EGF pathway	Article	4914 - 4926	35	2016	10.1038/ncr.2016.23	26876200	42	L
p27kip1 controls H-Ras/MAPK activation and cell cycle entry via modulation of MT stability	Article	13916 - 13921	112	2015	10.1073/pnas.1508514112	26512117	39	C
Surgery-induced wound response promotes stem-like and tumor-initiating features of breast cancer cells, via STAT3 signaling	Article	6267 - 6279	5	2014	10.18632/oncotarget.2195	25026286	49	L
p70S6 kinase mediates breast cancer cell survival in response to surgical wound fluid stimulation	Article	766 - 780	8	2014	10.1016/j.molonc.2014.02.006	24661902	26	L
Inhibition of breast cancer local relapse by targeting p70S6 kinase activity	Letter with Data	428 - 431	5	2013	10.1093/jmcb/mjt027	23899505	17	L
New light on p27kip1 in breast cancer	Letter without Data	3701 - 3702	11	2012	10.4161/cc.21573	22895010	19	F
Stathmin Is Dispensable for Tumor Onset in Mice	Article	e45561	7	2012	10.1371/journal.pone.0045561	23029098	9	C

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

** Autocertificated

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS, Intramural 5Xmille Grant Call	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2022-2025	Breast Cancer Cure and Research (BrCaCuRe)	Coordinator	300.000,00	www.cro.it
Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS, Intramural 5Xmille Grant Call	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2022-2025	Impact of different Anesthetics during primary Breast Cancer surgery on systemic Inflammatory Response (ABraCaiR)	Coordinator	75.000,00	www.cro.it
Ministry of Health	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2020-2023	Preclinical and Clinical Development of a 68Ga-NOTA-AHX-R54, a CXCR4-PET tracer targeting tumoral and stromal cells in human solid cancers. First in Man Clinical Trial	Collaborator	120.000,00	www.salute.gov.it
Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS, Intramural 5Xmille Grant Call	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2019-2022	Use of INnovative and micro-INvasive TEchniques for the early identification of breast cancer patients benefitting from Neo-adjuvant Therapy - INTENT	Collaborator	286.000,00	www.cro.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2018-2023	IG 20061-Breast Cancer arising in Young Women: Elucidating the Molecular Diversity to Overcome Resistance and Personalize Therapy	Coordinator	722.000,00	www.airc.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2015-2017	IG 15902-Investigating the crosstalk between breast microenvironment and cancer cells: role of miR223 in breast cancer recurrence	Coordinator	330.000,00	www.airc.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2011-2013	IG 10459-Role of STAT3 and p70S6K in breast cancer recurrence	Coordinator	150.000,00	www.airc.it
Regione FVG, LR 17/2014	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2017-2019	TNBCneo: Nuovi biomarcatori e potenziali target per migliorare la diagnosi e il trattamento del tumore della mammella triplice negativo	Collaborator	60.000,00	www.regione.fvg.it
Regione FVG, LR 17/2014	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2017-2019	Tumore alla Mammella nelle Giovani Donne: programmazione di uno specifico percorso di ricerca, diagnosi e cura, TuMaGiDo	Collaborator	200.000,00	www.regione.fvg.it
Regione FVG, LR 26/05	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS	2008-2012	Valutazione clinica e biologica della radioterapia intraoperatoria (IORT) sulla crescita e metastatizzazione del carcinoma mammario	Collaborator	242.000,00	www.regione.fvg.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: MEZZANZANICA

First Name: DELIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Coordinator of UO2
Responsible of the study of miR role in PARPi resistance

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Milano

Date of birth: 08/02/1961

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

Scopus Author Id:7003807736

ORCID ID:0000-0002-9664-6871

RESEARCH ID:C-2607-2017

Contact address

Current organisation name: Istituto Nazionale Tumori (INT) - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Research - Unit of Molecular therapies

Street: Via Venezian, 1

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:+393665793829

Phone 2: 366-5793829

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biological Sciences	1980	1985

Personal Statement:

Dr Mezzanzanica is Head of Unit in the Research Department at INT, Milano. She has extensive experience and background in immunology, biochemistry, cellular and molecular biology applied to the field of oncology. Her research is focused on epithelial ovarian cancer and aimed at the identification of markers/signaling pathways associated to disease persistence/early relapse and resistance to death stimuli. She has been working on redirection of immune response toward tumor cells.

She will be responsible for the analysis related to the activation of STING pathway following Platinum/PARPi treatment (in collaboration with Dr Colombo and Dr Bassani) and to miRNA detection in circulation.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Research Department - Unit of Molecular Therapies	Milan - Italy	Head of Unit	2013	2022
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Research Department - Unit of Molecular Therapies	Milan - Italy	Research group leader with high professional qualification	2006	2013
University of Milan	Faculty of Medicine; Degree in Nursing	Milan - Italy	Professor of Biology	2004	2009
Weizmann Institute of Science	Department of Immunology	Rehovot - Israel	Scientific training, visiting scientist	1995	1995
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Division of Experimental Oncology E - Unit of Molecular Therapies	Milan - Italy	Staff member/Research group leader	1991	2006
National Cancer Institute, National Institutes of Health.	Experimental Immunology Branch	Bethesda, Maryland, USA	Post-doctorate training	1989	1989
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Division of Experimental Oncology E	Milan - Italy	Research Assistant	1988	1990

Other awards and honors

1988: AIRC international post-doctoral fellowship

1995: Italian-Israeli visiting scientist fellowship

1999: Fellowship Award and final presentation at the 7th Biennial International Forum on Ovarian Cancer

2015: chair of MITO translational (TR) group

2020: chair of GCIG TR group

Invited speaker in National and International meetings

Reviewer for oncology top international journals and funding agencies.

Editorial Board Member for Springer Journal, Cancer Communications and MDPI Journal Cells

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2019	CO-2019-12371055: PARP INHIBITORS IN FIRST LINE OVARIAN CANCER TREATMENT: PREDICTION OF RESPONSE AND RESISTANCE	Collaborator	88.000,00	www.salute.gov.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2019	IG-19243: Bevacizumab in ovarian cancer: identification of molecular signatures driving patients selection	Coordinator	121.292,00	www.airc.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health/Italy	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2018	CO-2018-12367051: Olaparib in wild type germinal and somatic BRCA platinum sensitive recurrence ovarian cancer: a MITO (Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer) study	Collaborator	119.900,00	www.salute.gov.it
Ministry of Health	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2016	RF-2016-02363995: Identification of a miRNA based predictor of risk of relapse for epithelial ovarian cancer: towards a clinical-grade assay	Coordinator	427.350,00	www.salute.gov.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2015	IG-17475: Integrated genomic, epigenomic and metabolic approaches to overcome ovarian cancer early relapse and chemoresistance	Coordinator	363.000,00	www.airc.it
CARIPO Foundation	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2013	2013-0865: Disease recurrence in epithelial ovarian cancer: deciphering miRNA-driven regulatory networks related to drug sensitivity/cellular plasticity and exploring nanomaterial-based targeted delivery of identified key molecules for therapeutic purposes	Coordinator	350.000,00	NA
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2012	IG-12976: The ovarian cancer cholinic phenotype: exploring possible theragnostic windows	Coordinator	225.000,00	www.airc.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2009	IG-9147: Altered choline metabolism in ovary cancer: prognostic relevance of choline kinase activity and expression	Coordinator	150.000,00	www.airc.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2006	IG 4120: Validation of prognostic markers for ovarian cancer response to therapy and patient's outcome	Coordinator	120.000,00	www.airc.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Colombo

First Name: Mario Paolo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Coordination of the activities related to the study of immune infiltration

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Busto Arsizio

Date of birth: 25/09/1955

Official H index (Scopus or Web of Science): 81.0

Scopus Author Id:7203013920

ORCID ID:0000-0003-0042-7955

RESEARCH ID:V-7166-2017

Contact address

Current organisation name: Istituto Nazionale Tumori (INT) - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Research - Unit of Molecular therapies

Street: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Via Venezian, 1

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:+393480197924

Phone 2: 0233902921

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genoa	Specialization / Specializzazione	Allergology and Immunology	1994	1998
University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biology	1976	1981

Personal Statement:

Dr Mario P. Colombo is Director of the Research Department and Head of Molecular Immunology Unitat INT, Milano. He is internationally recognized as expert in tumor immunology and tumor microenvironment. His more recent research is focused on early variation occurring in tumor microenvironment that can stimulate bone marrow emergency hematopoiesis also intercepting in blood the molecules responsible of such cross-communication. He has great expertise on the extracellular matrix and its neglected role in immunity, research that allowed to discover new functions of epigenetic regulator JMJD6 in hormone sensitive cancers. Within this project he will participate to the analyses related to the activation of STING pathway immune profile in blood and tumors and immune-based assays.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Research Department	Milan-Italy	Director	2019	2022
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Research Department / Molecular Immunology Unit	Milan-Italy	Director	2007	2022
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Research Department / Immunotherapy and Gene Therapy Unit	Milan-Italy	Director	1998	2007
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Division of Experimental Oncology D	Milan-Italy	Deputy Director	1991	1998
Wistar Institute	Immunogenetics	Philadelphia-USA	Post Doc	1985	1987
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Division of Experimental Oncology A	Milan-Italy	Staff Scientist	1984	1991

Other awards and honors

2014 Winner of the "Premio Fondazione Carlo Chianello" University of Palermo

2017 Prodi Lecture, at the AACR-EACR-SIC Meeting, Florence, Italy

2020 SITC Team Science Recognition Award for contribution to the "Immunotherapy of Human Tumors Team"

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2021	Harnessing tumor- and microenvironment-related mechanisms of hormone therapy resistance in prostate and breast cancers	Coordinator	1.318.000,00	www.airc.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro/ACCELERATOR AWARD	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2019	Local immunoradiotherapy (LIRT)	Collaborator	428.238,00	www.airc.it
Ministero della Salute	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2017	Osteopontin molecular network as regulator of autoimmunity-related lymphomagenesis and specification of ABC-DLBCL phenotype	Coordinator	444.376,00	www.salute.gov.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro, Fondi 5x1000 and Extension Program	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2012	Tumor microenvironment related changes as new tools for early detection and assessment of high-risk disease	Collaborator	851.682,00	www.airc.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2016	Extracellular matrix regulation of myeloid cell contexture shapes the fate of oncogenic events	Coordinator	1.185.372,00	www.airc.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2013	Extracellular matrix - mast cells interplay molds nascent tumor microenvironment	Coordinator	990.000,00	www.airc.it
AICR, Worldwide Cancer Research, UK	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2011	Matricellular SPARC in bone marrow failure and lymphomas	Coordinator	205.136,00	www.worldwidecancerresearch.org
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2010	Matricellular proteins as accomplices in tumor development: homeostatic and immunological roles	Coordinator	960.000,00	www.airc.it
CARIPO foundation	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2008	SPARC, una proteina della matrice che supporta la crescita del tumore e lo difende dalle terapie	Coordinator	325.000,00	NA
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	2008	Extracellular matrix at the intersection between tumor and immune system	Coordinator	830.000,00	www.airc.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Pignata

Last name at birth: Pignata

First Name: Sandro

Gender: M

Title: Coordinator of UO3
Responsible for the design and conduction of clinical trials

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: italiana

Place of Birth: Napoli

Date of birth: 03/08/1962

Official H index (Scopus or Web of Science): 56.0

Scopus Author Id:7004271576

ORCID ID:0000-0002-8836-2633

RESEARCH ID:NA

Contact address

Current organisation name: Istituto Nazionale Tumori G. Pascale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Uro-Gynecological Oncology Department - Division of Medical Oncology

Street: via semmola

Postcode / Cedex: 80131

Town: napoli

Phone:+393497000727

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Federico II, Naples	Specialization / Specializzazione	Oncology	1994	2000
University Sapienza, Rome	PhD	Gastroenterology	1994	1998
University Federico II, Naples	Specialization / Specializzazione	Gastroenterology	1990	1994
University Federico II, Naples	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1984	1990

Personal Statement:

This Unit will be involved in the clinical trial preparation and implementation in the consortium of the MITO group, in which more than 80 clinical centers are already involved in the care of ovarian cancer patients and collaborate since more than 20 years. The data management of the trials and the regulatory aspects will be followed by this Unit. Also the biobank of the samples collected during the trials will be organized in our Unit. Blocks and blood samples will be centrally processed by this unit and the materials for analysis will be shared with the other labs involved in the present project.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Fondazione Pascale	Uro-Gynecological Oncology Department	Naples, Italy	Department Director	2012	2016
Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Fondazione Pascale	Uro-Gynecological Oncology Unit	Naples, Italy	Director	2008	2022
Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Fondazione Pascale	Medical Oncology	Naples, Italy	Staff Physician	1993	2008

Other awards and honors

President of the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO) group

Member of the educational committee of ESMO

Past Chair of the European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT)

Member of the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG)

Coordinator of the Oncology Network of Regione Campania

Coordinator of ACC program FORZA

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Fondazione Pascale	2021	PARPi in Ovarian Cancer: biomarkers related to activity and resistance	Coordinator	1.100.000,00	www.airc.it
Ministry of Health	Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Fondazione Pascale	2018	Olaparib in wild type germinal and somatic BRCA platinum sensitive recurrence ovarian cancer: a MITO (Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer) study	Coordinator	480.000,00	www.salute.gov.it
Ministry of Health	Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Fondazione Pascale	2017	Anti-PD1 and Niraparib (PARPi) combination therapy in gynae carcinosarcoma: Identification of response-predictive biomarkers and resistance mechanisms (ROCSAN)	Collaborator	170.000,00	www.salute.gov.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	2016	Biomarkers in recurrent ovarian cancer: a translational project of the bevacizumab beyond progression MITO16b trial	Coordinator	300.000,00	www.airc.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Fondazione Pascale	2012	Carbo/taxol weekly vs 3-weekly in advanced ovarian cancer: molecular factors in the MITO 7 trial tissue bank	Coordinator	280.000,00	www.airc.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Fondazione Pascale	2008	Carbo/taxol vs carbo/lip doxorubicin in ovarian cancer: molecular factors in the MITO2 trial tissue bank	Coordinator	280.000,00	www.airc.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Istituto Nazionale Tumori di Napoli, Fondazione Pascale	2005	Multicenter trials in first line chemotherapy of ovarian cancer: the MITO group programme	Coordinator	240.000,00	https://www.airc.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: CAPOLUONGO

First Name: Ettore Domenico

Last name at birth: CAPOLUONGO

Gender: M

Title: Coordinator of UO4
Responsible of the genomic and epigenomic analyses on solid and liquid biopsies

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: POTENZA

Nationality: ITALIANA

Date of birth: 25/09/1970

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

Scopus Author Id:54790500700

ORCID ID:0000-0003-4402-8403

RESEARCH ID:na

Contact address

Current organisation name: Ospedale Cannizzaro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Clinical Pathology

Street: U.O.C. PATOLOGIA CLINICA - OSPEDALE CANNIZZARO

Postcode / Cedex: 95126

Town: CATANIA, Via Messina, 829,

Phone:+393313564001

Phone 2: 0630155135

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
UNIVERSITY OF TOR VERGATA, ROME	Specialization / Specializzazione	MEDICAL GENETICS	2006	2010
UNIVERSITY SAPIENZA, ROME	Specialization / Specializzazione	Clinical Pathology, Lab medicine	1994	1998
UNIVERSITY FEDERICO II OF NAPLES	Master's Degree / Laurea Magistrale	MOLECULAR BIOLOGY	1989	1994

Personal Statement:

Prof. Capoluongo is Director of Dept. of Clinical Pathology and Genomic at Cannizzaro Hospital of Catania. He is internationally recognized as an expert in molecular diagnostics: very recently, he has been appointed as Member of the Committee on Molecular Diagnostics within IFCC (Int. Fed of Clin Chem and Lab Med). He is also Coordinator of the Operational Group on "Use of genomic technologies in the field of treatment personalization" - Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology. Currently, he is developing an academic HRD assay and its clinical validation. He will directly supervise the activities described in AIM1 and 3 related to the evaluation of tumor HR status and the definition of genes' methylation status also using the Nanopore technology.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Emergency Hospital "Cannizzaro"	Department of Clinical Pathology	Catania, Italy	Director	2021	2022
University Federico II of Naples	Department of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology	Naples, Italy	Head of Laboratory of Oncogenomics - Department of Laboratory and Transfusion Medicine - Teaching Hospital Federico II	2019	2021
Catholic University of Rome - Fondazione Policlinico Gemelli	Laboratory of Molecular Diagnostics and Genomics	Rome, Italy	Director	2018	2019
IDI-IRCCS Fondazione Luigi Maria Monti	Dept. Laboratory Medicine and Advanced Molecular Diagnostics	Rome, Italy	Director	2017	2018
Catholic University of Rome - Policlinico Gemelli	Department of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology	Rome, Italy	Head of Unit of Molecular Diagnostic and Personalized Medicine	2003	2017

Other awards and honors

- 2019 Outstanding contribution to development of Clinical Molecular Biology as discipline of Laboratory Medicine Awarded by the Italian Society of Clinical Biochem and Clinical Mol Biology
- 2020 Included in the list of international Italian top scientists - PLoS Biol
- 2017 Elected Member of Committee on Clinical Molecular Biology Curriculum
- 2020 Member of the European Commission expert panel of in vitro diagnostic medical devices
- 2022 Elected member of Committee on Molecular Diagnostics of IFCC

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health	IFO, Rome	2007	Cell signaling in human melanoma: identification of genetic and epigenetic mechanisms potentially relevant for clinical management.	Coordinator	60.000,00	NA
Astrazeneca	Policlinico Gemelli, Rome	2015	ENGAGE Study - Evaluating a Novel Oncogenetic BRCA Testing Counselling Model Among Patients with Ovarian cancer	Coordinator	250.000,00	NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: BASSANI

First Name: BARBARA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Involved in the studies related to the study of immune infiltration

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 28/07/1987

Place of Birth: Milano

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

Scopus Author Id:56464012300

ORCID ID:0000-0002-8002-1607

RESEARCH ID:AAB-5832-2019

Contact address

Current organisation name: Istituto Nazionale Tumori (INT) - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Research - Unit of Molecular therapies

Street: via Giovanni Antonio Amadeo

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:+393476924361

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
The Open University, Milton Keynes, UK	PhD	Health and Chemical Sciences	2017	2021
University of Insubria, Varese, Italy	PhD	Biotechnologies, Biosciences and Surgical Technologies	2013	2016
University of Insubria, Varese, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology applied to medical research - Immunology	2010	2013

Personal Statement:

Dr. Bassani, is a postdoctoral researcher at the Molecular Immunology Unit in the Research Department (INT, Milano). She has gained expertise in the characterization of tumor microenvironment in both hematological and solid tumors using in vivo pre-clinical models. She has strong experience in cellular biology and in cytofluorimetric analysis including cell sorting. She will be involved in the investigation of the changes in the immune landscape of the EOC murine models used in the project together with Dr. Colombo.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Research - Molecular Immunology Unit	Milan, Italy	Post-doc fellow	2021	2022
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Research - Molecular Immunology Unit	Milan, Italy	PhD student	2017	2021
Universita' degli Studi dell'Insubria/I.R.C.C.S. Multimedica	Department of Biotechnology and Life Sciences (DBSV)/Laboratory of Vascular Biology and	Varese/Milan, Italy	PhD student	2013	2016

Other awards and honors

-2020 - AACR-SIC Scholar-in-Training Awards - AACR Annual Meeting, San Diego, CA

-2019 -2021 - Winner of the Three year FIRC-AIRC (Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) fellowship "Guglielmina Lucatello e Gino Mazzega"

-2016 - Travel Grant Award - 58° Congress of the Societa, Italiana di Cancerologia, Verona, Italy

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	none	none	Collaborator	0,00	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: CECERE

First Name: SABRINA CHIARA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Involved in the design and conduction of clinical trials

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 05/07/1982

Place of Birth: caserta

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

Scopus Author Id:55350135100

ORCID ID:0000-0002-7915-1623

RESEARCH ID:AAC-6062-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto Nazionale Tumori G. Pascale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Uro-Gynecological Oncology Department - Division of Medical Oncology

Street: VIA MARIANO SEMMOLA

Postcode / Cedex: 80131

Town: NAPOLI

Phone:00393391894515

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Oncology	2007	2011
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	2002	2006

Personal Statement:

Dr Cecere is a young oncologist, strongly passionate about cancer research since the beginning of medical school. She has a long-standing experience in the treatment and care of ovarian cancer patients, as testified by her involvement in the design and conduction of many clinical trials with translational endpoints. In line with this, she is coordinator of the Multidisciplinary Oncology Group for ovarian cancers in the oncological network of Regione Campania. Her main scientific interests include the biology of ovarian cancer, to identify predictive markers of response to therapy and new anti-cancer agents. Currently, she conducts many clinical and translational research studies, with the ultimate goal of developing strategies with a significant impact on patients care and quality of life.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Regione Campania	Regione Campania	Naples, Italy	Coordinator of the Multidisciplinary Oncology Group for ovarian cancers	2022	2022
Istituto Nazionale Tumori IRCCS, Fondazione G. Pascale	Department of Uro-Gynecological Oncology	Naples, Italy	Oncologist	2017	2022
Istituto Nazionale Tumori IRCCS, Fondazione G. Pascale	S.C. Uro-Gynecological Medical Oncology	Naples, Italy	Research Fellow	2011	2017
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale	Medical Oncology	Napoli, Italy	Research fellow	2007	2011

Other awards and honors

Coordinator of research projects in Istituto Nazionale Tumori, Pascale, Naples from 2021-2024

Member of the training group of Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO)

Coordinator of the Multidisciplinary Oncology Group for ovarian cancers in oncological network of the Campania Region

Principal Investigator of many National and International phase II-III trials on Ovarian Cancer

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	none	none	Collaborator	0,00	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

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

Last Name: DI LAURO

First Name: TERESA

Last name at birth: DI LAURO

Gender: F

Title: She will work in UO3 on the collection, processing and analyses of solid and liquid biopsies from EOC patients

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: italiana

Place of Birth: Napoli

Date of birth: 17/07/1992

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

Scopus Author Id:NA

ORCID ID:0000-0002-7362-4223

RESEARCH ID:NA

Contact address

Current organisation name: Istituto Nazionale Tumori G. Pascale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Uro-Gynecological Oncology Department - Division of Medical Oncology

Street: via partenope 7

Postcode / Cedex: 80061

Town: napoli

Phone:00393338225820

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Napoli Federico II, Naples, Italy	Specialization / Specializzazione	Nutrition	2017	2022
Università degli studi di Napoli "Federico II", Naples, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology	2012	2017

Personal Statement:

Dr Di Lauro is a young Biologist who is always been interested in cancer research.

In this project her role will be the collection and processing of the biological samples of EOC patients enrolled in the clinical trials, in order to have optimized and standardized procedures of analysis.

Furthermore, she will be of great help in creating and updating a very well organized database containing patients clinical and biological data.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
none	none	none	currently unemployed	2022	2022
Ospedale Masresca, Torre del Greco (NA)	Pediatric Unit	Torre del Greco (NA), Italy	Voluntary Internship studying the obesity in children	2020	2021
Santobono Pediatric Hospital	pediatric endocrinology and auxology Unit	Naples, Italy	Voluntary Internship	2020	2021

Other awards and honors

none

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	none	none	Collaborator	0,00	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

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

Last Name: Mosca

First Name: Claudia

Last name at birth:

Gender: F

Title: She will work in UO4 on the genomic and epigenomic analyses on solid and liquid biopsies from EOC patients.

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: italiana

Place of Birth: catania

Date of birth: 01/12/1984

Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0

Scopus Author Id:NA

ORCID ID:0000-0001-9975-2728

RESEARCH ID:NA

Contact address

Current organisation name: Ospedale Cannizzaro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Clinical Pathology

Street: Via Santa Sofia, 98

Postcode / Cedex: 95125

Town: catania

Phone:+393460115692

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Universita' degli studi di Catania, Catania, Italy	Specialization / Specializzazione	Pharmacology and Toxicology	2017	2022
Università degli Studi di Palermo, Palermo Italy	PhD	Biomedicine and Neuroscience	2012	2016
Universita' degli studi di Catania, Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pharmacy	2004	2011

Personal Statement:

Dr Mosca is a young Pharmacist who has always been interested in cancer research.

In this project her role will be the support in the enrollment of EOC patients in the clinical trials, the collection and processing of the biological samples, in order to have optimized and standardized procedures for the genomic and epigenomic analyses on solid and liquid biopsies.

Furthermore, she will be of great help in creating and updating a very well organized database containing patients clinical and biological data.

Finally, her expertise will be also exploited for the data and statistical analyses.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Universita' di Catania	DEPARTMENT BIOMEDICAL AND BIOTECHNOLOGICAL SCIENCE	Catania, Italy	Internship	2017	2022
University of Malta	Human Physiology	Malta	Visiting PhD student	2015	2016
Universita' degli Studi di Catania	DEPARTMENT of BIOMEDICAL and BIOTECHNOLOGICAL SCIENCES	Catania, Italy	PhD student fellow	2013	2015

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
none	none	none	none	Collaborator	0,00	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
CECERE SABRINA CHIARA	Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA 1;2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome	Article	38-44	156	2020	10.1016/j.ygyno.2019.10.023	31699415	31	F
CECERE SABRINA CHIARA	Immunotherapy in ovarian, endometrial and cervical cancer: State of the art and future perspectives	Review	109-116	59	2017	10.1016/j.ctrv.2017.07.008	28800469	81	O
CECERE SABRINA CHIARA	Treatment of recurrent ovarian cancer	Article	viii51-viii56	28	2017	10.1093/annonc/mdx441	29232464	104	O
CECERE SABRINA CHIARA	Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): A randomised, open-label, phase 2 trial	Article	561-568	16	2015	10.1016/S1470-2045(15)70115-4	25882986	96	O
CECERE SABRINA CHIARA	Identification of a distinct population of CD133 + CXCR4 + cancer stem cells in ovarian cancer	Article	10357	5	2015	10.1038/srep10357	26020117	75	O
BASSANI BARBARA	Natural killer cells as key players of tumor progression and angiogenesis: Old and novel tools to divert their pro-tumor activities into potent anti-tumor effects	Review	461	11	2019	10.3390/cancers11040461	30939820	80	F
BASSANI BARBARA	Macrophage Polarization in Chronic Inflammatory Diseases: Killers or Builders?	Article	8917804	2018	2018	10.1155/2018/8917804	29507865	180	O
BASSANI BARBARA	Angiogenin and the MMP9-TIMP2 axis are up-regulated in proangiogenic, decidual NK-like cells from patients with colorectal cancer	Article	5365-5377	32	2018	10.1096/fj.201701103R	29763380	57	O
BASSANI BARBARA	Natural killer cells from malignant pleural effusion are endowed with a decidual-like proangiogenic polarization	Article	2438598	2018	2018	10.1155/2018/2438598	29713652	28	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BASSANI BARBARA	N-O-Isopropyl Sulfonamido- Based Hydroxamates as Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Hit Selection and in Vivo Antiangiogenic Activity	Article	7224- 7240	58	2015	10.1021/acs.jmedchem. 5b00367	26263024	41	O
Pignata Sandro	ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease	Article	672-705	30	2019	10.1093/annonc/mdz062	31046081	317	O
Pignata Sandro	Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer	Article	2416- 2428	381	2019	10.1056/NEJMoa191136 1	31851799	504	O
Pignata Sandro	Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum- sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT- Ov21): a double-blind, randomised, placebo- controlled, phase 3 trial	Article	1274- 1284	18	2017	10.1016/S1470- 2045(17)30469-2	28754483	895	O
Pignata Sandro	Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer	Article	3374- 3381	32	2014	10.1200/JCO.2014.55.7 348	25225436	244	O
Pignata Sandro	Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial	Article	396-405	15	2014	10.1016/S1470- 2045(14)70049-X	24582486	249	F
MEZZANZANI CA DELIA	Development and validation of a microRNA-based signature (MiROvaR) to predict early relapse or progression of epithelial ovarian cancer: a cohort study	Article	1137- 1146	17	2016	10.1016/S1470- 2045(16)30108-5	27402147	84	L
MEZZANZANI CA DELIA	Augmentation of Response to Chemotherapy by microRNA- 506 Through Regulation of RAD51 in Serous Ovarian Cancers	Article	djv108	107	2015	10.1093/jnci/djv108	25995442	89	O
MEZZANZANI CA DELIA	IL-27 induces the expression of IDO and PD-L1 in human cancer cells	Article	43267- 43280	6	2015	10.18632/oncotarget.653 0	26657115	81	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MEZZANZANI CA DELIA	MiR-506 inhibits multiple targets in the epithelial-to-mesenchymal transition network and is associated with good prognosis in epithelial ovarian cancer	Article	25-36	235	2015	10.1002/path.4443	25230372	82	O
MEZZANZANI CA DELIA	Gynecologic cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (Borderline Ovarian Tumors)	Review	S5-S8	24	2014	10.1097/IGC.0000000000000282	25341581	64	O
Colombo Mario Paolo	Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade	Article	989-999	25	2019	10.1158/1078-0432.CCR-18-1390	30206165	210	O
Colombo Mario Paolo	Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards	Review	12150	7	2016	10.1038/ncomms12150	27381735	1322	O
Colombo Mario Paolo	RORC1 Regulates Tumor-Promoting "Emergency" Granulo-Monocytopoiesis	Article	253-269	28	2015	10.1016/j.ccell.2015.07.006	26267538	116	O
Colombo Mario Paolo	Classification of current anticancer immunotherapies	Article	12472-12508	5	2014	10.18632/oncotarget.2998	25537519	302	O
Colombo Mario Paolo	Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity	Article	3007-3018	120	2012	10.1182/blood-2012-03-416156	22932797	273	L
Belletti Barbara	USP1 links platinum resistance to cancer cell dissemination by regulating Snail stability	Article	NOT_FO UND	5	2019	10.1126/sciadv.aav3235	31086816	45	O
Belletti Barbara	CDK6 protects epithelial ovarian cancer from platinum-induced death via FOXO3 regulation	Article	1415-1433	9	2017	10.15252/emmm.201607012	28778953	43	O
Belletti Barbara	Sanguinarine suppresses basal-like breast cancer growth through dihydrofolate reductase inhibition	Article	226-234	90	2014	10.1016/j.bcp.2014.05.014	24875448	45	O
Belletti Barbara	Surgery-induced wound response promotes stem-like and tumor-initiating features of breast cancer cells, via STAT3 signaling	Article	6267-6279	5	2014	10.18632/oncotarget.2195	25026286	48	L
Belletti Barbara	A microRNA signature defines chemoresistance in ovarian cancer through modulation of angiogenesis	Article	9845-9850	110	2013	10.1073/pnas.1305472110	23697367	146	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
CAPOLUONG O Ettore Domenico	Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients	Article	187-197	44	2017	10.1053/j.seminoncol.2017.08.004	29248130	57	F
CAPOLUONG O Ettore Domenico	Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): An update of 208 new germline variants reported in the last nine years	Review	36-41	209	2016	10.1016/j.cancer.2016.12.002	26767918	75	L
CAPOLUONG O Ettore Domenico	Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing	Article	1601-1606	23	2015	10.1038/ejhg.2015.111	26036857	65	O
CAPOLUONG O Ettore Domenico	Detection of activating estrogen receptor gene (ESR1) mutations in single circulating tumor cells	Article	6086-6093	23	2017	10.1158/1078-0432.CCR-17-1173	28679775	40	O
CAPOLUONG O Ettore Domenico	Development of an automated and sensitive microfluidic device for capturing and characterizing circulating tumor cells (CTCs) from clinical blood samples	Article	e0147400	11	2016	10.1371/journal.pone.0147400	26808060	60	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
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	Yes
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	No



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

5. ANIMALS

Does your research involve animals?

Yes

6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY

Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?

No

Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?

No

Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?

No

7. DUAL USE

Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an

No

8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS

Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?

No

9. MISUSE

Does your research have the potential for misuse of research results?

No

10. OTHER ETHICS ISSUES

Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify

No

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

4 - Call-specific questions

Eligibility	
I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria.	<input checked="" type="checkbox"/>
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	<input checked="" type="checkbox"/>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

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

Epithelial Ovarian Cancer (EOC) is a highly lethal gynecological malignancy. Platinum (PT)-based chemotherapy and PARP inhibitors (PARPi) represent first line treatments, but resistance and cross resistance (PARPi/PT-Res) occurs in the majority of cases.

Understanding the causes, the ways to overcome it and developing predictive biomarkers of response, all represent urgent clinical needs.



To capture the mechanisms of PARPi/PT-Res, we will use sensitive and resistant cells, through which the role of the genetic and epigenetic modifications and modifiers will be dissected.

Combining these analyses with in vivo experiments in syngenic and genetically modified mouse models, we will discern the tumor and the microenvironment contributions.

Findings will be validated in PDX, used as xenopatient, and in a prospective clinical trial aimed at better patient stratification, to base future choices on biomarkers with robust predictive value and on novel, more effective, therapies.

Background / State of the art

Epithelial Ovarian Cancer (EOC) is the most lethal gynecological malignancy, displaying only 46% survival at five years. All EOC patients are treated in first line with Platinum (PT)-based chemotherapy and the response to this PT-based therapy is highly predictive of prognosis and dictates the choice of subsequent treatments (1). For PT-sensitive (PT-Sens) EOC patients, treatment strategy has been revolutionized by the introduction of PARP inhibitors (PARPi) as maintenance therapy, showing significant improvement of progression free survival (1,2). Despite these promising results, recurrence is frequent in

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

these patients and PT- and PARPi-resistance often develop concomitantly, as suggested by data on PARPi post-progression treatments (3,4). Some genomic alterations, such as PARP1 mutation and BRCA1/2 mutations reversion, have been associated with the onset of PT and/or PARPi resistance, but they cannot explain alone the frequency of disease resistance (5). In this context, the relevance of epigenetic and microenvironmental modifications need to be more deeply addressed (6,7). Liquid biopsy, evaluating the presence and/or modification of nucleic acids, proteins and cancer cells in the circulation, is a powerful tool to follow, with a minimally invasive approach, the evolution of neoplastic disease (8), and its use could be hypothesized to follow genetic and epigenetic modification in PARPi treated EOC patients.

Description and distribution of activities of each operating unit

A long lasting and successful research collaboration is already established among the four participating Units, with the principal aim of tackling most relevant clinical unmet needs in gynecological and, especially, ovarian cancer. The team is therefore very well trained in carrying on collaborative research projects in which each participant contributes with her/his own expertise to accomplish the proposed common objectives. This multi-center and multi-disciplinary approach usually results in a strong synergism, able to solve research problems and translate results into clinical experimentation more easily and much faster. Here, we aim to understand how it is possible to improve the prognosis of EOC patients treated with PARPi and developing resistance, trying to identify novel mechanisms and biomarkers of resistance and ways to overcome it.

In this effort, UO1 will act as coordinator of all activities, constantly monitoring the progress of the project, promptly detecting any deviations from the program and managing unexpected events, if required. Each specific activity will be led and coordinated by a specific Unit to ensure the general feasibility of the project and promoting the mutual learning.

UO1 will coordinate the animal experimentation with syngeneic and PDX models, described in AIM1 and will contribute to the characterization of models' tumor microenvironment modification under PARPi/PT treatment. Moreover, they will dissect the role of the HMTs G9a/GLP in PARPi response and tumor growth in vitro and in vivo. UO1 will develop a novel genetic modified mouse model of EOC, in collaboration with Dr. Genovese at MD Anderson Cancer Center.

UO2 will coordinate the activities related to the study of STING pathway activation by PARPi/PT in Homologous Recombination proficient and deficient human and mouse models, described in AIM1 and will actively participate with UO1 to the characterization of the tumor microenvironment in the ID8 syngeneic models. UO3 will also coordinate the activities related to the evaluation of the microRNAs expression in the circulation evaluating its association with the response/resistance to PARPi (AIM3).

UO3 will coordinate the design and conduction of the prospective clinical trial, aiming at collecting samples (solid and liquid biopsies) from PARPi-treated patients. UO3 will also ensure the centralized collection and processing of solid biopsies. They also will build and regularly update a dedicated database containing all the necessary clinical information, using a dedicated electronic Case Report Form (eCRF) (AIM3). UO3 will be also in charge of statistical analysis to evaluate the prognostic and/or predictive value of identified biomarkers. UO1 will ensure the centralized collection and storage of liquid biopsies in a certified biobank. All UOs could be involved in patients' enrollment and sample collection, as necessary to reach the anticipated goals.

UO4 will coordinate the activities aiming at defining the presence of epigenetic modifications in tumors and in the circulation of EOC patients, treated or not with PARPi, described in AIM3. They will also define the Homologous Recombination status of the collected tumors, based on a recently validated method using shallow whole genome sequencing (sWGS) that allows to define the presence of Homologous Recombination Deficiency, independently from the BRCA status (AIM1 and AIM3).

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Characterization of PARPi activity in preclinical models of EOC.

Preclinical data demonstrated that PARPi potently activate Sting pathway in Homologous Recombination (HR)-deficient TNBC models, stimulating the recruitment of CD8+ T cells in the tumor microenvironment that, then, partially mediate the

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

antitumor activity of PARPi (10). In HR-proficient cells, PARPi are less able to activate the Sting pathway and recruit CD8+ lymphocytes intratumorally (10). Whether the same is true in EOC models and patients is still unknown. In this AIM, we will generate novel GEMM models of EOC and characterize already available PDX and syngenic models of PARPi/PT sensitive and resistant EOC, to verify if tumor immune infiltration participates to the response to PARPi in vivo and if this infiltration depends on the activation of Sting pathway. These models will be also used to clarify the role of epigenetic regulation and Sting pathway activation in the response of PARPi (see AIM2). Finally, using available set of EOC human samples we will verify if what observed in preclinical models is recapitulated in the human pathology.

Crispr-modified ID8 cells, injected in C57BL6 mice, highly mimic the behavior of high grade EOC (16,17). We obtained a panel of ID8 modified cells from Dr. McNeish and recently characterized their response to PARPi and PT, identifying TP53+PTEN KO cells as resistant and TP53+BRCA2 KO as sensitive to both PARPi and PT (Fig. 1). Preliminary data showed that ID8 TP53+PTEN KO cells were the most aggressive model in vivo and displayed the lowest immune infiltrate, while ID8 TP53+BRCA2 KO tumors displayed a longer latency, higher immune infiltration and uniquely formed large lymphoid aggregates (Fig. 1 and ref. 16). We also proved that intrabursal adenoviral injection of sgRNAs targeting selected genes in a Pax8Cre BL6 strain induces the appearance of EOC in mice (Fig. 1). We will deeply characterize both these syngenic and GEMM models, using pathological, biochemical and multiplex immunofluorescence analyses, both in untreated condition and after PT and PARPi, using protocols already well validated in our labs. The in vivo activation of cGAS-STING pathway by PARPi/PT treatments in these models and its relation with BRCA alterations will be also investigated.

We have collected strong preliminary data suggesting a role of the histone methyl-transferase (HMT) G9a/GLP, in regulating the inflammatory response in parental and PARPi/PT resistant cells in response to PT treatment (Fig. 2). We will thus evaluate if treatment with G9a/GLP inhibitors alters the in vivo growth of ID8 cells and whether it impacts on tumor immune infiltration. To this aim, we have already collected preliminary data (not shown) demonstrating that the G9a/GLP inhibitor UNC0642 is not toxic in C57BL6 mice, as reported also by others (18).

To evaluate if PARPi response depends, at least in part, from the activation of immune response, as suggested in TNBC, we will use PDX derived from PARPi/PT resistant EOC, generated in UO1, and treat mice with PT followed by PARPi maintenance treatment. By comparing the efficacy of these treatments in this immunocompromised model with the one observed in C57BL6 mice, we will indirectly assess if PARPi activity partially relies on the host immune response. PDX will also be used to verify if G9a/GLP inhibition in vivo controls tumor growth and spreading, through immune independent effects, using validated experimental approaches (19,20)


Finally, thanks to the availability of a panel of EOC samples collected from patients at diagnosis and who progressed after PARPi/PT, we will verify if the preclinical observations could be recapitulated in the human pathology. To this aim we will use a multiplex staining, already validated for EOC samples on a large number of cases, that has shown that the vast majority of EOC specimens are immune desert/excluded, at least when CD8+ cells are considered (Fig. 4 and data not shown).

Specific aim 2

Role of epigenetic modifications in the modulation of therapy response.

To verify if epigenetic modifications contribute to the onset/maintenance of PARPi/PT resistance, we recently generated several models of isogenic PT-resistant cell lines and patient-derived PARPi/PT resistant cells (Fig 2). These models have been screened for their sensitivity to a library of 145 small molecules (Cayman) targeting histone methyl-transferase (HMT), demethylases, histone acetyltransferases, histone deacetylases (HDAC) and acetylated lysine reader proteins. Two classes of compounds, directed against G9/GLP HMTs & class I HDACs, were significantly enriched among those able to kill PT-resistant cells (Fig. 2). Of note, 5/5 cell-permeable G9a/GLP HMTs inhibitors included in the library were effective in killing PT-Res cells.

G9a and GLP HMTs form heterodimeric complexes that induce mono- and di-methylation of lysine 9 of histone H3 (H3K9), which is associated with repression of gene transcription. The expression and function of G9a and GLP have been poorly studied in EOC, but all available data point to putative "oncogenic" roles (21).

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

First, we will look at G9a and GLP expression levels in EOC and assess if they correlate with PT resistance, investigating their expression in normal epithelial cells from ovary and Fallopian tubes and in a panel of cell lines derived from EOC samples, displaying different PT sensitivity. Our preliminary data suggest that the G9a/GLPi inhibitor UNC0631 is equally active in human and mouse EOC cells, displaying the same efficacy toward parental and PT-resistant models. Moreover, we observed that UNC0631, administered in combination with PT, increased PT activity, especially in PT-Res clones, suggesting a possible synergistic effect of the two drugs (Fig. 2). Here, we will verify the role of G9a in controlling PARPi/PT response in EOC, trying to dissect the underlying mechanisms of its activity. Particularly, we will study the DNA damage response (DDR) and Homologous Recombination (HR) regulation, in cells modified for G9a/GLP expression and/or treated with UNC0361.

Our preliminary data suggest that treatment with UNC0361 profoundly alters the Gene Expression Profile (GEP) of PT-treated parental and Res cells (Fig. 3). Unsupervised cluster analyses of GEP shows that cells segregate based on the type (sensitive vs resistant) and the treatment. Very interestingly, cells treated with UNC0361 and with the combo PT+UNC0361 could not be properly distinguished from one another. UNC0361 reverted the expression of 10% and 19% of genes modified by PT, in parental and resistant cells, respectively. These data were confirmed by Principal Component Analysis (PCA) that analyzes how treated cells segregate upon treatment, based on their GEP (Fig 3). PCA clearly demonstrated that parental and resistant cells displayed a different GEP and that UNC0361 counteracted and/or overcame the effects of PT on gene expression, in both cell lines (Fig. 3). Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), using genes upregulated and downregulated by each treatment in parental and resistant cells, demonstrated that the most enriched GSEA hallmark by PT was "TNF-alpha activation by NFkB" (Fig. 3), supporting the hypothesis that PT induced a strong activation of inflammation- and immune response-genes. Yet, while in parental cells PT also induced the expression of Interferon (INF) - alpha and -gamma responses, these GSEA hallmarks were not enriched in resistant cells (Fig.3). Additional comparisons supported an opposite regulation of INF-alpha and -gamma responses in sensitive vs resistant cells and after UNC0361 treatment (Fig 3). Since INF responses are also regulated by the STING pathway (7), we will investigate if G9a alone and/or in combination with PARPi/PT plays different roles in regulating STING pathway in vitro, in sensitive and resistant cells using several biochemical and molecular approaches.

Specific aim 3

Translation to the human pathology

The overall aim of this project is to transfer at least in part the knowledge obtained in preclinical experimentation to the clinic, by validating new biomarkers of PARPi -resistance and select patients sensitive to this treatment and/or that might benefit from a treatment other than PARPi.

Reaching this goal will spare unnecessary toxicities to non-responders, concomitantly saving resources and addressing these patients to other therapies.

To this aim, we will design a nation-wide prospective observational clinical trial, enrolling patients with a diagnosis of EOC. Upon signing the informed consent, patients will donate tumor and plasma samples at diagnosis, plus plasma samples at the end of chemotherapy and at relapse.

The team has all the expertise necessary to carry on these activities, as demonstrated by recent publications (22-24). Using already collected tumor samples and liquid biopsies from patients treated with PARPi, either in first line or after the first recurrences in the different UOs, we will define the genomic and/or epigenomic landscape of tumors from long responders and PARPi resistant patients, informative of the alterations associated with high PARPi activity or linked to constitutive PARPi resistance.

Evaluation of the Homologous Recombination Deficiency (HRD) is highly predictive of PARPi response but available commercial tests have several technical and economic limitations (2). To overcome these limitations, we have recently developed a novel method to assess HRD, based on the use of shallow whole genome sequencing (sWGS). By comparing the results of our sWGS approach with the one obtained with the commercial Myriad myChoice® CDx test, currently considered the gold standard, we could observe that not only our sWGS-based approach showed an extremely high concordance with the myChoice® CDx test, but also it outperformed in predicting patients' survival.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Here, we will use this test to define the HR status of collected samples and verify if it predicts survival in patients treated in first line with PARPi. We will compare the immune infiltrate of HRD and HR proficient (HRP) EOC and verify if the type and/or the number of infiltrating immune cells is able to predict long responses to PARPi in HRD, HRP or both. Liquid biopsies taken at diagnosis and at disease recurrence will be used to evaluate epigenomic modification (e.g. DNA methylation) or modifier (e.g. microRNAs) present in the circulation that will inform on the presence of alterations linked to acquired PARPi resistance. We have long experience in the study of microRNA (miRs) expression in cancer patients, particularly EOC ones, both in tumor tissue and plasma samples (25-27) We have already described a miR signature able to predict early relapse in EOC patients (26). The predictor contains miRs included into the ChrXq27.3 miR cluster, whose retention we showed to be associated to better prognosis (28). miR-506 is the most well-known miR in this cluster, its expression confers survival advantage to EOC patients, it is significantly increased in PT-sensitive patients and is associated to BRCAness phenotype (Fig. 4), as also suggested by our validation, showing miR-506 targeting RAD51 (29). Increased expression of miR-506 sensitized cells to PT (28), PARPi (29) and to CHK1i or WEE1i inhibitors (Fig. 4). Here, we will evaluate if and how miR expression changes in the circulation of EOC patients treated with PARPi and investigate the role of selected miR (e.g. miR-506) as possible biomarkers of response, also investigating their mechanism of action. Overall, this AIM, by integrating preclinical, genomic and epigenomic variables with clinical data, will allow us to rapidly transfer new knowledge to the clinic, for a better management of EOC patients.

Experimental design aim 1

To characterize the contribution of tumor-host interaction in PARPi response we have divided Aim1 in 4 tasks.

Task 1.1 Characterize the contribution of immune cells to PARPi response.

C57BL/6 mice will be injected with PARPi-sensitive TP53+BRCA2 KO and PARPi-resistant TP53+PTEN KO ID8 cells and then treated with cisplatin (CDDP) with or without PARPi as maintenance therapy. Tumor growth will be followed by the use of metabolic imaging (microPET/CT) and, at defined time points, mice will be sacrificed and explanted tissues analyzed (Fig. 1), using pathological, biochemical and multiplex immunofluorescent analyses, for the presence of infiltrating immune cells and the activation of specific signaling pathways related to inflammatory response (STING pathway) and DNA damage. To assess the relevance of the immune system in the response to treatments, the association between the proportion of selected immune cell subsets of both myeloid and lymphoid origin and the response to PARPi will be investigated. Alterations in the frequencies of immune cells (i.e. T cell subsets, myeloid derived suppressor cells (MDSCs and NK cells) will be evaluated in the peripheral blood and tumors/ascites of treated mice, compared with control group, using FACS analysis. The role of immune system in treatment efficacy will be tested, injecting ID8 cell models in immunodeficient NSG mice or nude mice, NK depleted by treatment with anti-IL-2Rb Ab. Finally, we will explore the changes in circulating miRNA expression in treated mice compared with untreated animals, to identify miRNAs potentially exploitable as biomarkers of response or refractoriness to PARPi.


The combination of PARPi and G9/GLP inhibitors will also be evaluated (see also Task 2.2) and tumor growth and progression will be followed up, as described above.

Task1.2 Define the activity of PARPi in selected PDX models

NSG animals will be intraperitoneally injected with available PARPi sensitive and resistant PDX (Fig. 1) for which BRCA1/2 status is known. Mice will be treated or not with PARPi and then sacrificed. In selected cohorts, the combination of PARPi and G9/GLP inhibitors will also be evaluated (see also Task 2.2). Tumor growth will be followed and explanted tumors analyzed for specific signaling pathways involved in the DNA damage response and STING activation, as described in Task1.1

Task 1.3 Generation and characterization of a novel GEMM model of EOC

Few GEMM models of EOC exist and all display major limitations in both faithfully recapitulating the human pathology and being exploitable for preclinical research. None of these models stems from the somatic alteration of ovarian/fallopian tube epithelium, further decreasing their relevance. The use of the SM (Somatic Mosaic)-GEMM technological platform, run at MD Anderson by Dr. Genovese, will allow us to efficiently induce somatic alteration of selected genes (TP53, BRCA1, BRCA2 and/or PTEN) in the ovarian and/or fallopian tube epithelium and study tumor onset and progression bypassing the

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

induction of germinal alterations (30). This will be possible thanks to the availability of mice expressing a Cre-inducible Cas9 under the control of PAX8 (Pax8Cre+H11LSL-Cas9) and Adeno-associated viral particle (AAV)-based delivery of guide packages (sgRNAs), designed to knockout or mutate the indicated genes. This approach will generate a tissue-specific, time-restricted and high-throughput genome editing. A fluorescent reporter system (Rosa26LSL-tdTomato) will allow the spatiotemporal track of metastatic cancer cells. Tumor onset and progression will be followed as described in Task1.1

Task 1.4 Analyses on retrospective EOC human samples

Archival material from EOC patients treated with PARPi will be used to evaluate if selected molecular alterations observed in mice are recapitulated in the human pathology, using a multiplex immunofluorescence approach. The same samples will be also evaluated for their HRD status as described in T3.2

Experimental design aim 2

We anticipated three tasks to study the role of G9a/GLP HMTs in EOC progression:

Task 2.1 Evaluation of G9a/GLP expression and function in PARPi/PT response.

G9a and GLP expression and localization will be evaluated in normal epithelial cells from ovary and Fallopian tubes, in a panel of cell lines derived from HGSOC samples, displaying different PT-sensitivity and in parental and PT-Res isogenic EOC cell lines (Fig. 2), treated or not with PARPi/PT. The extent and variation of H3K9 methylation under PARPi/PT-treatment will be evaluated using available antibodies (H3K9me1 and H3K9me2), by IF and WB on nuclear extracts. The mRNA (qRT-PCR) and protein (IHC and/or WB) expression levels of G9a and GLP will be also evaluated in the available panel of human samples and then correlated with patients' response to therapy and survival. Selected models will be transduced with already available overexpressing vectors and by CRISPR-CAS9 to knock-out both G9a and GLP genes. These G9a/GLP-modified cells will be tested for their ability to grow, respond to PARPi, activate STING pathway and invade/metastasize, in vitro and in vivo.

Task 2.2 Role of G9a in controlling STING Pathway in EOC

Based on several preliminary data (Fig. 3) we have hypothesized that G9a alone and/or in combination with PARPi/PT could regulate STING pathway, in sensitive and resistant cells. To prove this hypothesis, besides canonically checking STING pathway activation, we will conduct Chromatin Immuno-Precipitation (ChIP) Seq analyses, using anti-G9a and anti-H3K9me2 specific antibodies in parental and PARPi/PT resistant cells. By this approach, we will define if and which genes, belonging to the "TNF-alpha activation by NFkB" and "Interferon (INF)-alpha and -gamma responses" pathways, are bound and/or differentially methylated on Lysine 3 of Histone H3 (H3K9). Selected genes will be then studied for their expression and regulation by G9a using biochemical and molecular analyses from control and treated cells and tumor explanted from treated mice (Task 2.3).

Task 2.3 Targeting G9a/GLP as anticancer therapy.

Our data using the UNC0631 and UNC0642 G9/GLP specific inhibitors to treat EOC cells (n=9 cell lines) show that they both have a median IC50 of 2.3 µM (range 1.2-2.9). UNC0642 also displays very good in vivo properties, with low general and hematological toxicity in mice (31). Based on these observations, to evaluate G9a/GLP as possible therapeutic targets for PARPi resistant cells, we will use UNC0631 for in vitro and UNC0642 for in vivo analyses. UNC0631 activity will be evaluated in PARPi/PT resistant cells and selected available human derived primary cells (Fig. 2) and the best concentration of treatments and the presence of synergism/antagonism between PARPi (or PT) and UNC0631 will be assessed, using validated approaches (19,20).

In vivo safety will be established in C57BL/6 mice treated with UNC0642 alone or in combination with PARPi and/or PT, to test the toxicity of single and combination treatments, with particular attention to the effects on the immune response at circulating as well as at bone marrow levels. In this context, we will focus on possible changes occurring within the bone marrow as possible side-effects of combination therapies, evaluating normal and stress-induced hematopoiesis, as described (32).

Then, mice injected with ID8 cells, as described in Figure 1, will be treated with UNC0642 alone or in combination with PARPi and/or PT to verify if single or combination treatments will delay and/or prevent tumor growth and spreading, in vivo.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

Pathological analyses will be used to define tumor burden in mice, as described (20). Particular focus will be dedicated to the study of immune infiltration, STING pathway activation and PT-induced expression of inflammation, as described in WP1. Analysis of the immune response will be extended to peripheral blood performing myeloid and lymphoid profile, using FACS analysis, as described (32).

Experimental design aim 3

To define a circulating signature of response to PARPi treatment, we will use liquid biopsies from patients treated in our Institutions (retrospective samples) and enrolled in prospective clinical trials (prospective samples), by the accomplishment of the following three Tasks.

Task 3.1 Design and conduction of multicenter nation-wide prospective clinical trials:

To evaluate the efficacy on PFS of the PARPi Olaparib as maintenance therapy in BRCAwt EOC and to identify clinical and/or molecular prognostic factors, in the frame of MITO-Group, we will design and conduct a multicenter, prospective, single arm, open-label phase 2 trial. Patients with newly diagnosed advanced BRCAwt EOC, in partial or complete response to first line platinum-based chemotherapy, will receive Olaparib maintenance therapy. PARPi maintenance will be stopped after 24 months of treatment in absence of disease progression. In the evidence of stable disease at two years, patients may continue to receive study treatment if, in the opinion of the investigator, it is in the patients' best interest. Primary objectives will be to identify novel biomarkers of PARPi response in newly diagnosed platinum sensitive EOC patients.

We will also design and conduct an open label, randomized, phase III study, aimed to evaluate whether PARPi maintenance beyond progression after secondary cytoreductive surgery is superior, in terms of PFS, to standard chemotherapy in patients experiencing disease recurrence during or after first-line maintenance with a PARPi. Eligible patients will be randomized 1:1 to receive PARPi (Arm A) or PT-based chemotherapy at the Investigators' choice (Arm B). Primary objectives will be to determine the efficacy of PARPi beyond progression. As translational objectives, we will explore the mechanisms of resistance to PARPi through molecular analyses on tumor samples collected at surgery and/or on blood samples collected at enrollment and disease progression.

Task 3.2 Evaluation of the Homologous Recombination Deficiency (HRD) by sWGS.



Based on strong preliminary data (Fig. 4) we will test whether the HRD status determined by shallow whole genome sequencing (sWGS) will predict the prognosis of PARPi treated patients. To this aim DNA extracted from tumor biopsies of patients enrolled in the prospective trials and/or treated in our Institution with PARPi will be used for library preparation and running on Illumina NGS550 sequencers. HRD scores will be calculated for each sample, using whole genome sequencing data at low coverage (0.4-0.8X) using 6 different integrated models, encompassing variable sliding windows spanning 5 to 1000 Kbases. The HRD score will be then estimated by measuring the level of agreement in the segmentation profiles of each sample.

Task 3.3 Evaluation of circulating epigenetic modifications in predicting PARPi response

Evaluation of the expression/presence of circulating nucleic acids, including RNA, microRNAs and DNA mutations or modifications, represent powerful tools to be exploited to improve cancer diagnosis, prognosis and follow-up. This task will be dedicated to these assessments in plasma samples from patients who have received PARPi and either had a long-lasting response or rapidly relapsed. The comparison between the groups will be used to identify expression/modification of DNA/RNA, strongly associated with PARPi response/resistance. These results will be compared with those obtained from microRNA analysis of plasma from responding and not responding ID8-bearing mice. The presence of methylated ctDNA, often more present in the blood of cancer patients as compared to mutated ctDNA, will be assessed using the combination of standard NGS-based technology for methylation assessment and the Oxford Nanopore (ONT) platform to natively profile DNA methylation without complex sample processing. Selected alterations will be then confirmed in prospectively collected plasma samples.

Picture to support preliminary data

Preliminary_S.pdf

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

Hypothesis and significance

Understanding the causes of PARPi- and PT-resistance and identifying ways to overcome it, represent urgent unmet clinical needs for EOC patients. Converging evidences suggest that epigenetic modifications could importantly contribute to the appearance of therapeutic resistance in EOC (6,9). In this context, the evaluation of epigenomic modifications and modifiers in the circulation, to evaluate and follow patients' response/resistance to PARPi and/or PT, is still underutilized toward a clinical application.

Moreover, for EOC patients treated in first line with a 24 months PARPi maintenance therapy, we still do not know if and how the host immune response or other mechanisms are implicated in the observed longer periods of disease control. Preclinical data, collected in triple negative breast cancer (TNBC) models, suggest that treatment with PARPi positively stimulates and requires an active T-cell mediated immune response, to be fully effective (10). Whether similar observations could be recapitulated in EOC human samples and models has not been tested yet. Understanding the contribution of immune response to PARPi therapy in EOC will have a great positive impact in the design of new trials combining immune- and targeted-therapies, especially in the context of PT-resistant EOC.

Novel observations suggest that activation of specific transcriptional programs, possibly heritable, determines the survival of cancer cells to the pressure of chemo- or targeted-therapies (11). Accordingly, we recently demonstrated that PT-Res EOC cells display higher DNA repair and metastatic abilities, not accompanied by shared genomic alterations (12) and that alteration of RNA regulation contributes to the onset of PT-resistance (13). Similarly, the notion that high immune infiltration in EOC is associated with a better survival (14), seems to be questioned by novel observations that link the prognostic role of immune infiltration to the presence of specific EOC transcriptional signatures and/or treatment (15 and preliminary data). Along the same line, we also collected compelling data demonstrating that PARPi- and PT-Res cells are sensitive to specific epigenetic modifiers (EMs) that could be thus used as novel treatments, alone or in combination with other available therapies (preliminary data).

Therefore, we hypothesize that epigenetic and microenvironmental modifications, still poorly investigated in EOC, substantially contribute to determine the response to PARPi/PT, eventually driving EOC evolution under the pressure of treatments. We also hypothesize that selected epigenomic modifications could be identified and followed in the circulation of EOC patients treated with PARPi and could then be validated and used to personalize treatments. Finally, we propose that targeting specific epigenetic regulators could represent a novel and valid therapeutic option for patients progressing from previous PARPi/PT lines of treatment.

We will use available mouse syngeneic mouse models, Patients Derived Xenograft (PDX) and will also generate novel genetically modified mouse models (GEMM), to verify the contribution of immune cells to therapy response and understand their mechanisms of action, using PARPi/PT sensitive and resistant models (AIM1)

In AIM2, we will dissect the contribution of epigenetic regulation to PARPi/PT-Res, testing the hypothesis that histone methylation/acetylation are dynamic modifications used by cancer cells to adapt and survive to treatment pressure. Finally, in search of biomarkers of PARPi/PT-Res easily transferable to the clinic, we will design and conduct a prospective trial to evaluate genetic and epigenetic modification and/or modifiers in solid and liquid biopsies of PARPi treated EOC patients (AIM 3).

We predict that our research, by exploiting unique preclinical models and large collections of EOC specimens, will guarantee that our findings will be relevant and of great impact on the human pathology.


5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Aim 1

C57BL/6 mice will be intraperitoneally injected with 5x10⁶ ID8 cells/mouse and treated or not with PT (CDDP, 40mg/kg), 3 times/week. PARPi treatment will be performed by daily oral gavage (Niraparib, 40mg/kg).

Selected PT-resistant EOC cells and PDX will be intraperitoneally injected in nude or NSG mice. Tumor growth and dissemination will be evaluated using the microPET/CT scanning via i.v. 7-10Mbq 18F-FDG/mice, at time zero from

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

treatment start, then once a week or every other week, depending on the expected growth rate, for a maximum of 3 examination/per mouse (start, mid, end of treatment). Data will be reconstructed using a 3D OSEM algorithm with the PMOD postprocessing software.

Pathological analyses will be performed on paraffin embedded organs and tumors. H&E stained sections will be evaluated by expert pathologists to define sites and extension of tumor growth and spreading, as described (20). Classical IHC and spatial proteomics (CK+, CD4+, CD8+, PDL1+, CD68+ CD45+ cells) based on multispectral imaging and 7-Color Opal IHC Kit will be done, as described (20, 33). Multispectral imaging will be collected using the Mantra system with the inForm Advanced Image Analysis software (inForm 2.4.1, PerkinElmer). Fresh tumor tissue or ascites will be collected and analyzed by Flow cytometry to assess: 1) the frequency of MDSCs granulocytic (CD11b+Gr-1highLy6Clow) and monocytic subsets (CD11b+Gr-1lowLy6Chigh); 2) the alterations in the CD4/CD8 ratio; 3) changes in the percentage of T effector and Tregulatory cells (CD45+CD3+CD4+ Foxp3- vs Foxp3+); 4) T- and NK-cell (CD11b+NK1.1+DX5+) activation status, using additional markers (e.g. OX40, PD-1, CCR7, CD44, CD62L, IFN-g, GrzB and TNF-a).

PARPi and/or G9/GLP inhibitors effects on immune cell progenitors will be analyzed by FACS on bone marrow cells evaluating the frequency of megakaryocyte/erythroid progenitors (CD34-CD16/32-), common myeloid (CD34+CD16/32low) and granulocyte-monocyte (CD34+CD16/32high) progenitors.

The Pax8Cre, the H11LSL-Cas9 strain and the Rosa26LSL-tdTomato mice have been obtained from the Jackson Laboratory. The AAV-based delivered guide RNAs (sgRNAs), targeting Brca1, Brca2, PTEN and TP53 genes have been already synthesized and tested. To obtain SM-GEMM EOC, Pax8Cre+, H11LSL-Cas9/+, 8-12 weeks old Rosa26LSL-tdTomato female mice will be injected with an AAV/Matrigel mix (1*10⁹ total viral particle) under the ovarian bursa. Mice will be followed by imaging (microRNM). At different experimental time points mice will be sacrificed to establish the site of tumor origin (early time point) and tumor dissemination and tissue invasion (late time point). Explanted organs will be used in pathological and molecular analyses, as described above.

Aim2

G9a/GLP KO cells will be generated using the CRISPR/CAS9 technology using a lentiviral based approach already available (Merck) and exploited to verify UNC0631 specificity. Kill curve analyses will evaluate the best concentrations and the presence of synergism/antagonism between PT (or PARPi) and G9/GLP inhibitor UNC0631, using the Chou-Talalay method. For the analyses of DNA damage response, the amount of platinated DNA and the activation of STING pathway will be assessed by IF and WB, for detection of cytosolic DNA and activation of IFN transcriptional regulatory factors, as described (12, 19, 20).

Aim 3



In prospective trials, tissue specimen collection will be centralized at INT Pascale, plasma at CRO Aviano. Collection procedures are already standardized on nationwide conducted MITO trials. Samples from at least 50 patients will be collected. Clinical variables will be recorded in dedicated CRF for all patients included in these studies at INT Pascale. In the Phase 3 trial, patients will be stratified according to a) BRCA 1/2 status; b) residual disease; c) type of recurrence. Circulating microRNAs will be isolated from plasma using Qiagen miRNeasy Serum/Plasma Kit and detected by small RNA Sequencing.

Statistic plan

For animal experimentation, the experimental design will always be carefully calibrated to balance, on the one hand, the need to minimize the number of animals used (in compliance with the principles of the 3Rs) and, on the other, the strong need to obtain statistically significant results. Appropriate sample size will be calculated to detect a 0.60 difference with 0.90 power and an alpha error of 0.05. The number of necessary tumors will be calculated through an ANOVA with 3 dependent variables (parameters) and with the number of groups (cell lines) compared and the expected effect f₂ (V). Differences will be considered significant at P<0.05.

For in vitro experiments, no a priori hypotheses will be generated; all experiments will be performed at least 3 times and/or include 3 biological replicates, statistically analyzed in accord to good lab practice guidelines (see below).

For ChIPSeq data analyses at least 3 samples for each cell line and for each condition will be analyzed. Data will be

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

processed according to published procedures, in collaboration with Prof. A. Weisz, University of Salerno (34).

In phase 2 trial, sample size will be estimated as described in Biometrics 1983; 39, 499-503. With 80% power and two-tailed $\alpha=0.05$, the study is able to detect a 0.50 HR of progression/death events with a biomarker expressed in 15% of the patients. For prevalence rates higher than 15%, the statistical power is actually higher.

The phase III study will be dimensioned to test the hypothesis that PARPi (experimental arm) vs a further line of chemotherapy prolongs PFS and/or PFS 2, with an HR of 0.60. Considering a two-sided log-rank test with alpha of 0.025, to attain an 80% power, follow-up will be continued 'to reach the events necessary for the final analysis.

Statistical analysis

Differentially expressed genes or microRNAs will be defined statistically significant with a $P<0.05$, calculated using the Wilcoxon test. Enrichment score, Bonferroni and/or Benjamini corrections and the calculation of False Discovery Rate (FDR) will be used to calculate the significance of pathways or gene categories significantly enriched.

Results from in vivo and in vitro experiments will be considered statistically significant for a $p<0.05$. Means, medians, standard deviation and 95% confidence intervals will be determined by GraphPad PRISM software (version 8.2.0), using the most appropriate test for each experimental condition, such as Fisher's exact test to calculate the global p value when non-linear regression analyses, in cell viability assays or unpaired Student's t-test in cell viability between two groups. Combination Index (CI) to measure if two drugs have a synergistic ($CI<1$), additive ($CI=1$) or antagonistic effect ($CI>1$) will be calculated applying the Chou-Talalay method, using the Calcsyn software.

For in vivo experiments, tumor growth among each experimental group will be evaluated using the two-sided, unpaired t test or two-way ANOVA test to calculate global significance. When more than two groups will be evaluated, two-way ANOVA test and Sidak's multiple comparison test will be used. Mice survival will be evaluated using the Kaplan-Mayer method and Hazard Ratio (HR) and statistical significance will be calculated with long-rank (Mantel-Cox) test.

For biomarker analyses, continuous variables will be described with median values and interquartile range (IQR), qualitative variables will be expressed in terms of absolute numbers and relative frequency. Histogram will be used to describe the distribution and to check the presence of high frequencies of 0 values. Scatterplot and Kendall test for zero-inflated values will be used to test the correlation between biomarkers.

The associations between biomarkers and the clinical prognostic factors will be investigated using the Wilcoxon rank test for zero-inflated data (ZIW) for dichotomous variables and the Kruskal-Wallis zero inflated (ZIKW) for categorical variables using a permutation test.

The prognostic effect of each biomarker will be evaluated using progression free survival (PFS) and/or overall survival (OS) as endpoints. PFS will be defined as the time elapsing from the inclusion into the study to the first occurrence of either death for any cause or disease progression. OS will be defined as the time elapsing from the inclusion into the study and death for any cause. Kaplan-Meier curves will be drawn for PFS and OS and compared with a two-sided log-rank test. To test the prognostic role for each biomarker on both PFS and OS, univariable and multivariable Cox proportional models will be performed. If necessary, the search for the best cutoff value will be applied. The best cutoff will be selected among the biomarker values choosing the value that minimized the p-value of hazard ratio (HR) for the categorical variable defined by the cutoff value. The best cutoff search will be calculated on PFS and then applied to the OS. For each biomarker (and for both continuous effect and best cutoff categories), a multivariable analysis will be performed using selected covariates (e.g. age, ECOG performance status (PS), residual disease, FIGO stage and tumor histology). A shrinkage procedure with 95% CI will be used with bootstrap-percentile method to adjust for over-fitting HRs estimates of best cutoff categories.

Data will be analyzed using R version 3.6.0 and/or GraphPad PRISM 8.2.0 and/or STATA/MP 14.1 software.

Timing of analysis data

The project will last 24 months and the precise timeline necessary to reach each anticipated milestone is reported in the enclosed Gantt diagram.

The timeline of in vivo experiments is reported in Figure 1. In vivo treatment with PT/PARPi will be performed as described (19-20). Briefly, 4-5 weeks old mice will be injected with EOC cells intraperitoneally (i.p.) in sterile phosphate-buffered



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

saline. Treatments with PT/PARPi will start approx. 1 week after injection. Mice will be randomly divided into two arms, to receive i.p. injections with vehicle or PT, for 3 days/week. These cycles of PT therapy will be repeated 3-5 times, depending on the endpoints of the different experiments and then mice will be sacrificed 2 days after the last treatment. Niraparib treatment (40mg/kg) will be started at the end of the first cycle of PT and will be performed for up to 4 weeks, administered by daily oral gavage. In total, treatments will last 6-9 weeks, depending on the specific end point to be reached. Specific endpoints will be evaluation of early steps in STING pathway activation and response to therapies at late time points. Generation of SM (Somatic Mosaic)-GEMM mice will take approximately 9 months. Briefly, Pax8Cre+, H11LSL-Cas9/+, Rosa26LSL-tdTomato female mice (8-12 weeks old) will be anesthetized and the ovary and oviduct exteriorized. An AAV/Matrigel mix will be injected under the ovarian bursa and then mice will be followed by visual inspection and RNM for up to 9 months. At this time point, the animals will be sacrificed and pathologically analyzed. A subset of animals will be sacrificed at early time points (3 and 6 months), to evaluate the timing and the site of tumor onset. A cohort of animals will be treated with PT/PARPi, as described above, starting at the onset of disease.

For the analyses of tissue explants, mice organs and tumors will be fixed in 10% formalin-buffered solution overnight at 4°, paraffin embedded using an automated apparatus, and cut to obtain 5 um sections. If necessary, fixed organs will be stored at 4°C degrees in 20% ethanol, before paraffin embedding. Classical IHC will be performed as described (20) and will last 8-10 hours including primary and secondary antibodies incubation at RT and immunoreaction visualization with DAB. In total, tissues processing and staining will last 3-7 days, depending on instruments availability.

For FACS analyses, primary conjugated antibodies will be incubated at 2 hours RT, as described (32). The western blot and qRT-PCR analyses will last 2-3 days from cells/tissue processing to the obtained results, as described (19,20).

For ChIP seq analyses the entire procedure, from chromatin crosslinking to library preparation and running, will last about 2 weeks.

Dose-response curves will be performed essentially as previously described (12,19,20). Cells seeded in 96-well culture plates will be treated with PT for 72 hours at 37°C and cell viability determined 24 hours after treatment removal. For treatment with G9a/GLP inhibitors, parental and resistant cells will be treated with increasing doses of UNC0631 for 72 hours. For combination experiments, cells will be exposed to PT or PARPi for 48 hours and then drug removed and cells treated with UNC0631 for 24 hours, before evaluation of cell viability by MTS assay.

In the prospective trials, EOC patients will be treated in first line with carboplatin AUC5 plus paclitaxel every 3 weeks for 3 cycles. After reevaluation they will receive additional 3 cycles, for a total of 6 cycles. If PARPi will be used as maintenance therapy, treatment will last 24 months or until disease progression. Patients will be followed up for at least two years from the completion of chemotherapy.

5.6 Expected outcomes

We expect that this project will achieve several objectives, each one of them with several layers of possible valorization, as hereafter described.


1) From a clinical point of view, we expect to have an impact on the management of EOC patients. In particular, by increasing our knowledge on the molecular mechanisms underlying the onset of PARPi-resistance, we will be able to:

- Better select patients who will not respond to PARPi, sparing toxicity for the patients and resources for the Sanitary System.

- Identify novel treatment opportunities for PARPi-Resistant patients, who do not have currently access to effective therapeutic approaches.

2) From a scientific point of view, we will dissect the molecular pathways underlying the onset of PARPi/PT-resistance in EOC and define the role of Histone methylation in this context. We will also clarify the role of G9a/GLP HMT in EOC response to therapy and define whether G9a inhibitors could represent promising novel therapeutic approaches for EOC patients.

We will also clarify the role of STING pathway activation in PARPi response in EOC and define if its activation is dependent on G9a/GLP in this context.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

Finally, we expect to identify minimally invasive biomarkers of response to PT and/or PARPi therapies by the analyses of a large number of liquid biopsies also from patients included in clinical trials with translational endpoints.

3) From a methodological point of view, thanks to the generation of the SM-GEMM model, more faithfully recapitulating the human pathology, we expect to acquire new knowledge on the real events governing EOC evolution under the pressure of chemo- and/or targeted-therapy.

4) From an Institutional point of view, we expect that the successful completion of the project will increase the skills of the staff of the individual Institutions involved and the knowledge in the field of personalized oncology. This outcome will be achieved through the fruitful exchange of expertise among the different Units (and also with MD Anderson), a critical step for the optimal management of any high-level research or clinical activities.

We also expect to have an impact on the international scientific community, sharing and disseminating results in national/international conferences and by publishing our results in high-impact international journals.

5) From an educational point of view, this project will support the formation of young clinicians/researchers necessary for the implementation of precision oncology. This is an important step for our Institutions, to move from a "one-size-fits-all" approach to real Precision Oncology, involving a deeper characterization of human neoplasms, from both biological and molecular points of view.

6) Technological transfer potential is also foreseen, in terms of patent applications.

7) Finally, we expect that the project will lay the grounds for the participation of the involved Teams into European funding calls, such as the Horizon Europe 2021-2027 "Mission Conquering Cancer" research program; the European ERC (European Research Council) programs; or other Italian and US funding programs, aiming at funding research in the field of personalized medicine.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The project is based on several and robust preliminary data, thus minimizing the risk of major failures.

AIM1: In Task 1.1 and 1.2, all reagents and tools to perform in vivo analyses of tumor evolution and immune infiltrate in response to therapies are in place. So, we do not expect major drawbacks. Importantly, the description of a novel EOC model (SM-GEMM) and the characterization of immune infiltration in response to therapies will provide a new tool and useful information to be shared with interested scientists, further diminishing the risk of failure.

In Task 1.3, should the somatic knock-out of TP53 and BRCA1 or BRCA2 not be sufficient to develop an aggressive model, the additional knock-out of PTEN, using already validated AAV-sgRNAs is foreseen as possible solution. The realization of this new SM-GEMM model may dilate timing and be risky, but realization of this model will be extremely valuable, since a reliable SM-GEMM model for EOC is still missing. However, a failure in its establishment will not compromise the realization of the project, since we also rely on two other mouse models of EOC (syngeneic ID8 and PDX). If necessary, to better define the contribution of T-cells to PARPi response, we will use anti-CD8 blocking Ab in C57/BL6 mice before the injection of ID8 cells or the used of C57/BL6-derived nude mice depleted of NK cells.

AIM2: Some unexpected, but possible, pitfalls could occur in AIM2 and AIM3. Although connected, these two Aims are not interdependent, thus minimizing the possibility that failure in one makes the other collapse.

In Task 2.1, the pipeline to study the G9/GLP functions in PT-Sen and PT-Res cells has been defined and we do not expect major problems in performing the same analyses in different models.

In Task 2.2, it is possible that G9/GLP HMT may affect cell viability also independently from its role on DNA damage response. If this will be the case, we will investigate other pathways that we have already identified by gene expression profiling of G9/GLP-modified cells (e.g. Ubiquitin regulation and Beta-Catenin pathways) that could be possibly regulated by G9/GLP inhibition and responsible for viability differences observed.

In Task 2.3, it is possible that by ChIP-Seq approach (using anti-G9a and anti-H3K9me2 specific antibodies under basal culture conditions) we will not be able to identify genes regulated by G9/GLP HMT involved in the regulation of inflammatory response. In this case, we will either repeat the ChIP-Seq experiments in cells treated with PT or PARPi, at different time points and/or use anti-H3K9me3 specific antibodies, in parental and G9a/GLP KO cells.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

AIM3: In Task 3.1, it is possible that we will not be able to collect all necessary samples in the frame of the anticipated centers of the MITO group. In this case, after an interim analysis, we will propose the study to other centers of the MITO group, to speed up patient enrollment.

In Task 3.3, it is possible that the sWGS will not be able to properly define the HRD in PARPi treated patients. In this case, we will use the Myriad test or to other assays that we are currently developing in collaboration with Dr. S. Marchini, at Humanitas University in Milan.

In Task 3.3, it is possible that circulating microRNAs and/or DNA modification will not be differentially present/expressed in long versus short surviving EOC patients treated with PARPi. In this case, we will take into consideration also the results derived from the analysis of mouse-derived circulating microRNA and/or use high throughput experiments like miRSeq and/or global methylation assays, to unbiasedly search for novel predictive biomarkers.

5.8 Significance and Innovation

EOC is a life-threatening disease, still missing reliable clinical and biological marker able to predict therapeutic response and patients' outcome. To date, the standard of care employs PARPi as maintenance therapy. Yet, very little is known about the molecular mechanisms underlying PARPi resistance and which could be the appropriate biomarkers to follow these patients. The present proposal challenges EOC biology and brings several layers of knowledge, innovation and significance. Specifically:

- 1 Dissect in vivo how EOC evolves under PARPi/PT treatment, and clarify the role of still undisclosed pathways.
- 2 Generate novel EOC models instrumental to identify clinically relevant molecular vulnerabilities.
- 3 Validate new biomarkers of PARPi resistance and identify novel possible treatments, relevant for a better management of patients.
- 4 Establish a positive feed forward loop between academia and industry by transferring the most promising research to interested biotech companies.

5.9 Bibliography

1. Lheureux S, et al. The Lancet. 2019;393:1240-53.
2. Mirza MR, et al. Ann Oncol. 2020;31:1148-59.
3. Cecere SC, et al. Gynecol Oncol. 2020;156:38-44.
4. Cecere SC, et al. Int J Gynecol Cancer. 2021;31:1031-6.
5. Konstantinopoulos PA, et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020;40:1-16.
6. Ummarino S, et al. The PARP Way to Epigenetic Changes. Genes. 2021;12:446.
7. Shakfa N, et al. Br J Cancer. 2022;
8. Bardelli A, Pantel K. Cancer Cell. 2017;31:172-9.
9. Colombo I, et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:495-503.
10. Pantelidou C, et al. Cancer Discov. 2019;9:722-37.
11. Prieto T, Landau DA. Nature. 2022;601:31-2.
12. Sonogo M, et al. Sci Rep. 2017;7:7104.
13. Pellarin I, et al. Oncogene. 2020;39:4390-403.
14. Zhang L, et al. N Engl J Med. 2003;348:203-13.
15. Kommos S, et al. Clin Cancer Res. 2017;23:3794-801.
16. Walton J, et al. Cancer Res. 2016;76:6118-29.
17. Walton JB, et al. Sci Rep. 2017;7:16827.
18. Kim Y, et al. Nat Med. 2017;23:213-22.
19. Dall'Acqua A, et al. EMBO Mol Med. 2017;9:1415-33.
20. Sonogo M, et al. Sci Adv. 2019;5:eaav3235.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

21. Casciello F, et al. Front Immunol 10.3389/fimmu.2015.00487/full
22. Pignata S, et al. Lancet Oncol. 2021;22:267-76.
23. Califano D, et al. Cells. 2020;9.
24. Califano D, et al. Cancers. 2021;13:5152.
25. Vecchione A, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:9845-50.
26. Bagnoli M, et al. Lancet Oncol. 2016;
27. Giglio S, et al. J Exp Clin Cancer Res CR. 2021;40:79.
28. Bagnoli M, et al. Oncotarget. 2011;2:1265-78.
29. Liu G, et al. J Natl Cancer Inst. 2015;107.
30. Carugo A, et al. Cancer Cell. 2019;35:204-220.e9.
31. Kim Y, et al. Nat Med. 2017;23:213-22
- 32 Vitali et al. Cancer Res 2015 Jun 1;75(11):2387-99
33. Pivetta E, et al. Sci Rep. 2019;9:12645.
34. Nassa et al. Sci Adv. 2019;5:eaav5590.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

In AIM1 we will:

- Define the role of immune response in the activity of PARPi
- Define the activity of PARPi, in an immune-compromised context
- Define the role of STING pathway in response to PARPi, in immune proficient/deficient contexts
- Generate a novel Somatic Mosaic-GEMM model of EOC.

In AIM2 we will:

- Define possible toxicity profile of G9a/GLP HMT alone or in combination with PT and/or PARPi
- Define the role of G9a/GLP HMT in EOC progression and response to therapies.
- Define the possible role of G9a/GLP HMT as therapeutic targets in EOC.
- Define the possible role of G9a/GLP HMT in controlling/modifying STING pathway

In AIM3 we will:

- Prospectively collect tumor plasma samples from EOC patients in trials aimed at identify prognostic predictive biomarkers
- Validate a novel method to define HRD in EOC patients
- Validate a non-invasive signatures of chemoresistance, based on circulating nucleic acids expression/modification.

Milestones 12 month

- M1. Establish and treat ID8 derived tumors and PDX in C57Bl6 and NSG mice
- M2 .Collect and process retrospective samples from PARPi-treated patients
- M3. Crossbreeding of Pax8+ Cas9 + tdTomato female mice
- M4. Produce and inject TP53, BRCA1, BRCA2 AAV-sgRNAs
- M5. Generate G9a/GLP KO and overexpressing cells
- M6. Define the expression of G9a/GLP in EOC
- M7. Determine the killing activity of G9a/GLP inhibitors
- M8. ChIP Seq experiments performed
- M9. Clinical trials approved and enrollment started

Milestones 24 month

- M10. Definition of immune infiltration in mouse models
- M11. Definition of circulating microRNA in mice
- M12.GEMM-SM model generated



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

M13. Definition of STING pathway activity in available models

M14. Definition of immune infiltration in human samples

M15. Definition of G9a/GLP role in STING pathway regulation

M16. Definition of G9a/GLP role in DNA damage response

M17. Patients' enrollment and follow up

M18. Validation of a novel method defining HRD

M19. Definition of circulating signatures of PARPi response

Gantt chart

GANTT_GB_PNRR.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

At CRO-Aviano, the planned lab research will be carried out in the Molecular Oncology Unit, fully equipped for protein/DNA/RNA analysis, cell culture and adeno/lenti/retro-virus production. The Unit runs the Imaging facility, fully equipped to perform the proposed in vitro and in vivo analyses (recent acquisition of microPET/CT, MOLECUBE). The genomic facility will ensure the NGS sequencing. The Institutional Biobank is certified. Mice housing in the animal facility will be in accord to ethical guidelines of Institute Animal Wellbeing Organism (OPBA) and Italian legislation.

At MD Anderson, Giannicola Lab is fully equipped to conduct the proposed research and supported by several facilities.

The full list of facilities available can be found at: <https://www.mdanderson.org/research/research-resources/core-facilities.html>

The unit at INT-Milan has all scientific and technical skills to guarantee the completion of the project and areas dedicated to tissue cultures, biochemistry and molecular biology and access to core facilities are described at the following link:

http://www.istitutotumori.mi.it/upload_files/Research_Core_Facilities_at_Fondazione_IRCCS_IstitutoNazionale_dei_Tumori.pdf

Full computational analyses are ensured using open-source software and dedicated licenses.

At INT Pascale, The Medical Oncology Unit, directed by Dr. Pignata, will design and conduct the clinical trials ensuring patients enrollment. The Clinical Trial Unit of the Institute will ensure the use of a web-based platform for randomization, data collection, data management through a dedicated e-query system, data monitoring (central and peripheral), pharmacovigilance and regulatory activities. The Lab of Functional Genomic is fully equipped and has long-lasting experience in centralization and processing of tumor samples. The Pathology Unit has all the technologies needed for IHC and TMA preparation and analysis.



At Ospedale Cannizzaro, in Catania, the Unit of Clinical Pathology carries out investigations on biological samples, to provide information for the diagnosis, therapy, prevention and monitoring of diseases including molecular biology. The Unit of Medical Oncology ensures weekly interdisciplinary meetings and patient enrollment in clinical research protocols for the gynecological pathologies. Statistical and bioinformatic analyses will be performed in each Unit by trained and dedicated personnel, using appropriated and up-to date analytical tools.

Subcontract

Not requested

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

At CRO of Aviano, UO1 is a part of the Ovarian Cancer Translational Research Group, in which all the professionals dealing with the gynecological pathologies. The whole group will actively participate to this project, based on the personal competences. Dr. Milena Nicoloso is the physician scientist working in the Unit of Molecular Oncology (UO1) and will be in charge of conducting the prospective clinical trial at CRO of Aviano. Dr. Agostino Steffan is the responsible of the

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO</p>

certified Institutional biobank and will ensure the centralized collection, processing and storage of liquid biopsies. In INT of Milano (UO2), Dr. Loris De Cecco will ensure the necessary bioinformatic support for analysis and validation of data from high-throughput experiments.

At Fond. G. Pascale (UO3), Dr. Daniela Califano and her team have a long standing experience in centralization and processing of tissue samples from MITO trials (23,24) and will ensure collection and processing of solid biopsies from patients enrolled in the prospective clinical trial.

The generation and characterization of a novel GEMM of EOC, based on the use of adenoviral mediated-Cre/Lox knock-out of TP53 and BRCA2 genes in Pax8 expressing cells, will be based on an ongoing collaboration between UO1 and the lab of Dr. Giannicola Genovese, at Department of Genitourinary Medical Oncology - Research, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA. Dr. Genovese has long and proved experience in the generation of mosaic GEMM, using adenoviral mediated, tissue-specific gene knock-out (30). Dr. Genovese recently generated the SM (Somatic Mosaic)-GEMM technological platform that allows: i) high-throughput generation of genetically complex GEM models of cancer; ii) tracking of populations endowed with metastatic potential. The modular system is characterized by: 1. A conditional, Cre-inducible, Cas9 allele for tissue-specific CRISPR-based in vivo gene editing (H11LSL-Cas9). 2. Adeno-associated viral particle (AAV)-based delivery of guide packages allowing for tissue-specific, time-restricted, high-throughput genome editing and generation of i) gene knockouts, ii) point mutations, and iii) large-scale chromosomal rearrangements. 3. A fluorescent reporter system allowing spatiotemporal track of metastatic cancer cells (Rosa26LSL-tdTomato).

The novel ovarian cancer SM-GEMM will be generated by Dr. Luigi Perelli and Dr. Francesca Citron, in the frame of an ongoing collaboration between UO1 and MD Anderson Cancer Center.

UO4 is part of General Hospital Cannizzaro that in Sicily has the mission of the management of highly complex pathologies, with a vocation for the management of emergencies, through a multidisciplinary approach. UO4 will work in close contact with Prof. Paolo Scollo, Director of the Unit of Gynecology, and with Dr. Giuseppa Scandurra, Director of the Oncology Unit, who will ensure patients enrollment and treatment.

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

What is already know about this topic?

The use of PARPi has revolutionized the treatment of PT-sensitive EOC patients, that represent the most prominent group at the beginning of disease treatment. Convergent data demonstrated that PARPi are especially active in the context of BRCA1/2 mutated and HRD positive EOCs. Yet, also among HR Proficient and PT-resistant patients some good responders could be identified. The mechanisms underlying these responses are unknown but certainly not linked to synthetic lethality between PARPi and HRD. In BRCA1/2 mutated TNBC, PARPi efficacy has been linked to the activation of STING pathway and immune response. If this is true in EOC is not clear. Epigenetic regulators might improve PARPi activity and modify the immune response and can be targeted by specific drugs. These drugs collectively known as epigenetic modifiers are currently explored as anticancer drugs. The use of liquid biopsy has been proved effective to identify genomic alteration linked to PT/PARPi resistance.

Details on what is already know about this topic

The majority of PARPi-treated EOC patients develops resistance and often cross resistance to PT, limiting the treatment efficacy in the subsequent lines of therapy and leaving very few therapeutic options for these patients. On the other side, long-responders to PARPi have been documented. The mechanisms responsible for resistance or for long response to the treatment and the biomarkers that could predict them, other than BRCA1/2 mutations, have not been fully elucidated. In this context, while many efforts have been dedicated to identify genomic alterations related to PARPi resistance/sensitivity, much less is known about the epigenetic and microenvironmental mechanisms that can possibly modulate PARPi activity. Yet, converging evidences suggest that the epigenome and tumor-host interactions profoundly affect the activity of anticancer therapies. This type of research is however hampered by the availability of only few models faithfully



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

recapitulating the human EOC pathology.

What this research adds?

The molecular mechanisms underlying PARPi resistance in EOC are still poorly characterized. In particular, the role of epigenetic modification and tumor immune infiltrate in the response of PARPi are still under investigated. We expect to add several important pieces of information to this field of research, as detailed herein:

1. Define the role of tumor immune infiltration in the response to PARPi
2. Define if and how PARPi modifies the extent/composition of the tumor immune infiltrate
3. Define if the targeting the G9a/GLP HMTs is a feasible strategy to overcome resistance
4. Define the mechanisms of G9a/GLP activity and assess whether it is mediated, at least in part, by its ability to modify the immune response in vivo.
5. Identify and validate novel and reliable biomarkers of PARPi resistance/sensitivity.

Details on what this research adds

The comparison of PARPi treatment in immune-competent and immune-deficient EOC models will clarify if and how the host immune system impacts on this therapy. The full characterization of these models will provide a strong rationale for the design of novel therapeutic options for PT-Res EOC based on the use of PARPi and immunotherapy.

The clarification of G9a/GLP HMT role(s) in PARPi/PT resistance will provide the rationale for the design on novel specific anticancer therapies. The fact that we will use already tested, not toxic inhibitors in immune-competent models will speed up the possible translation of these novel knowledge to the human pathology. The clarification of the role of G9a/GLP inhibitors in the regulation of inflammatory response might open new ways in the design of immune-related therapies.

The identification and validation of novel biomarkers of PARPi response will represent an urgently needed accomplishment readily transferable to the clinical practice.

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

Our research will impact in several and direct ways on the management of EOC patients, improving our Precision Medicine approach for EOC patients eventually increasing the efficacy and quality of care reducing MoH costs.

Specifically, by increasing our knowledge of the molecular mechanisms underlying the onset of PT resistance we expect to identify new druggable targets exploitable for the development of novel treatment strategies for resistant patients that still do not have access to effective therapeutic approaches.

Through the use of liquid biopsies we expect to identify and validate minimally invasive biomarkers of response to PARPi that could be rapidly transferred to the clinical practice for selecting responding/resistant patients.

By defining the role of immune response in PARPi activity we will be able to design new hypothesis-driven trials to combine immune and PARPi agents that will use not only the most active agents but also the most effective way of drugs combination.

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

PARPi are highly effective ~50% of BRCA WT EOC patients. The identification of specific biomarkers of PARPi response will positively impact on patients' quality of life, sparing an unnecessary therapy and related toxicities that may lead to therapy discontinuation. Moreover, based on the number of BRCA WT EOC new cases (~3000) and the costs of 12 months of PARPi therapy (~36000€/patient), the estimated yearly costs for this therapy exceeds 100 million €. Being able to discriminate which are the BRCA WT EOC patients who will respond to PARPi (~50%) from those who will not (~50%) could allow the MoH saving 50M €/year.

Many clinical trials are currently exploring the feasibility and efficacy of combining immunotherapy and PARPi for EOC patients. However, so far none of these trials are based on solid preclinical data and thus, at high risk of failure. Our project aims to tackle this highly relevant biological aspect for an optimal clinical exploitation of this combination therapy.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

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	40.000,00	40.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	384.000,00	0,00	384.000,00	38,40
3a.1 Equipment (Leasing -	105.100,00	0,00	105.100,00	10,51
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	350.200,00	15.000,00	335.200,00	33,52
3c Model Costs	25.000,00	15.000,00	10.000,00	1,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	18.000,00	0,00	18.000,00	1,80
7 Travels	25.300,00	0,00	25.300,00	2,53
8 Publication Costs	27.000,00	0,00	27.000,00	2,70
9 Dissemination	25.800,00	0,00	25.800,00	2,58
10 Overheads *	43.600,00	0,00	43.600,00	4,36
11 Coordination Costs	26.000,00	0,00	26.000,00	2,60
Total	1.070.000,00	70.000,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

Co-funding is represented by Staff salary costs of Dr. Giannicola, Dr. Citron and Dr. Perelli for the work at MD Anderson Cancer Center, working part time on the project for two years.

Also includes funds allocated by MD Anderson Cancer Center (Dr. Giannicola) as bench fee and models costs necessary for the generation and analysis of a novel GEMM-SM EOC mouse model.

Budget Justification	
1 Staff Salary	Includes the salary costs of Dr. Giannicola, Dr. Citron and Dr. Perelli for the work at MD Anderson Cancer Center
2 Researchers' Contracts	Research fellowships for 6 post-docs, one bioinformatic and one data manager working full time on the project for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	One -80°C freezer, 1 Qiabube apparatus, 4 personal computers for the clinical trial office, 1 Microtome+cold plate+ bath and 2 thermocyclers necessary for the amplification of RNA and DNA samples. One Nanopore for direct DNA/RNA sequencing.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

3a.2 Equipment (buying)	Not Requested
3b Supplies	Molecular and cellular biology reagents. Expenses for samples collection, shipment and storage. Reagents for NGS sequencing, DNA Methylation, ChIP Seq and miRNA expression profiling. Reagents for tissue spatial proteomics, IHC, IF and flow cytometry
3c Model Costs	Include the expenses for the generation, treatment and housing of GEMM-SM, syngeneic and PDX models. Partially funded by collaboration with MD Anderson
4 Subcontracts	Not Requested
5 Patient Costs	Not Requested
6 IT Services and Data Bases	Costs necessary to generate and maintain a clinic/biological database with the pseudonymized information of enrolled patients. Acquisition and Maintenance of the software for the management of the database
7 Travels	Housing and travel for participation to national or international meetings or exchanges among involved groups. Include the expense for traveling from and to Houston TX for one researcher
8 Publication Costs	Publication costs for five articles open access. Will include pre-submission service, publications; color page print and page charge when applicable.
9 Dissemination	Include the expense for participation to national or international meetings to present data obtained with the present proposal including registration costs
10 Overheads	CRO-Aviano; INT Milan and INT Naples requested 7% fees as overhead.
11 Coordination Costs	Coordination costs include the organization of project meetings with the participating units (i.e. INT Milan, INT Pascale Naples, Cannizzaro Hospital, Catania and MD Anderson Cancer Center Houston) to be held in Aviano once/year



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Proposed total budget UO1 Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano (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	130.000,00	0,00	130.000,00	43,33
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	10.000,00	0,00	10.000,00	3,33
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	75.000,00	15.000,00	60.000,00	20,00
3c Model Costs	25.000,00	15.000,00	10.000,00	3,33
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	10.000,00	0,00	10.000,00	3,33
7 Travels	9.000,00	0,00	9.000,00	3,00
8 Publication Costs	15.000,00	0,00	15.000,00	5,00
9 Dissemination	9.000,00	0,00	9.000,00	3,00
10 Overheads	21.000,00	0,00	21.000,00	7,00
11 Coordination Costs	26.000,00	0,00	26.000,00	8,67
Total	370.000,00	70.000,00	300.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Budget Justification

1 Staff Salary	Includes the salary costs of Dr. Giannicola, Dr. Citron and Dr. Perelli for the work part time on the project for two years at MD Anderson Cancer Center
2 Researchers' Contracts	Research fellowships for 2 experienced post-doc working full time on the project for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Thermocycler necessary for the amplification of RNA and DNA samples during the project
3a.2 Equipment (buying)	Not Requested
3b Supplies	Include molecular and cellular biology reagents for in vitro work. Expenses for samples collection and storage. Reagents for NGS sequencing including ChIP Seq. Reagents for tissue spatial proteomics including primary and secondary Abs
3c Model Costs	Include the expenses for the generation, treatment and housing of GEMM-SM, syngeneic and PDX models. Partially funded by collaboration with MD Anderson
4 Subcontracts	Not Requested
5 Patient Costs	Not Requested
6 IT Services and Data Bases	Costs necessary to generate and maintain a clinic/biological database with the pseudonymized information of enrolled patients
7 Travels	Include the expense for traveling from and to Houston TX for one researcher
8 Publication Costs	Publication costs for two articles open access
9 Dissemination	Include the expense for participation to international meetings
10 Overheads	CRO-Aviano normally requires 10% fees as overhead. Yet due to the limitation imposed by this MdS PNRR call our grant office agreed to limit the overhead fees to 7%.
11 Coordination Costs	Coordination costs include the organization of project meetings with the participating units (i.e. INT Milan, INT Pascale Naples, Cannizzaro Hospital, Catania and MD Anderson Cancer Center Houston) to be held in Aviano once/year



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Proposed total budget UO2 Institution: Istituto Nazionale Tumori (INT) - Milano (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	96.000,00	0,00	96.000,00	36,92
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	125.200,00	0,00	125.200,00	48,15
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	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	7.800,00	0,00	7.800,00	3,00
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,92
9 Dissemination	7.800,00	0,00	7.800,00	3,00
10 Overheads	18.200,00	0,00	18.200,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	260.000,00	0,00	260.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Budget Justification

1 Staff Salary	Not requested/allowed
2 Researchers' Contracts	2 full-time fellows for 2 years 24000/year each.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not Requested
3a.2 Equipment (buying)	Not Requested
3b Supplies	Reagents for: processing and maintenance of in vitro and ex-vivo cellular models; nucleic acid and protein extraction; miRNA expression profiling; real-time PCR; immunoblotting; flow cytometry; antibodies for WB, IF and flow cytometry.
3c Model Costs	Not Requested
4 Subcontracts	Not Requested
5 Patient Costs	Not Requested
6 IT Services and Data Bases	Not Requested
7 Travels	Housing and travel for participation to national or international meetings or exchanges among involved groups.
8 Publication Costs	Publication costs will include pre-submission service, publications; color page print and page charge when applicable.
9 Dissemination	Registration costs for participation to national or international meeting to present data obtained with the present proposal.
10 Overheads	INT Milan requires 7% fees as overhead
11 Coordination Costs	Not Requested



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Proposed total budget UO3 Institution: Istituto Nazionale Tumori G. Pascale (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	78.000,00	0,00	78.000,00	35,45
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	80.100,00	0,00	80.100,00	36,41
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	40.000,00	0,00	40.000,00	18,18
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	8.000,00	0,00	8.000,00	3,64
7 Travels	2.500,00	0,00	2.500,00	1,14
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,36
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	1,82
10 Overheads	4.400,00	0,00	4.400,00	2,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	220.000,00	0,00	220.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Budget Justification

1 Staff Salary	Not Requested/allowed
2 Researchers' Contracts	1 early researchers planned full time for the project, 1 data manager
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Instrument necessary to collect and process centralized sample and clinical information of enrolled patients. One -80°C freezer, 1 Qiacube apparatus, 4 personal computers for the clinical trial office, 1 Microtome+cold plate+bath to process frozen sample
3a.2 Equipment (buying)	Not requested
3b Supplies	Reagents for molecular biology; nucleic acid extraction; immunohistochemistry, samples shipment. Expenses for data management of the clinical trial
3c Model Costs	Not requested
4 Subcontracts	Not requested
5 Patient Costs	Not requested
6 IT Services and Data Bases	Acquisition and Maintenance of the software for the management of the database
7 Travels	Partecipation to dedicated Meeting
8 Publication Costs	Costs for 1 open access publication
9 Dissemination	Partecipation to Meeting for dissemination of results
10 Overheads	Overheads according to the INT-Pascale Naples' policies
11 Coordination Costs	Not requested



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Proposed total budget UO4 Institution: Ospedale Cannizzaro (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	36,36
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	15.000,00	0,00	15.000,00	6,82
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	110.000,00	0,00	110.000,00	50,00
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	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	6.000,00	0,00	6.000,00	2,73
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	1,82
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	2,27
10 Overheads	0,00	0,00	0,00	0,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	220.000,00	0,00	220.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Budget Justification

1 Staff Salary	Not requested/permitted
2 Researchers' Contracts	1 early researchers working full time for the project, 1 bioinformatic
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Nanopore apparatus for flexible, large-scale, direct DNA and RNA sequencing
3a.2 Equipment (buying)	Not requested
3b Supplies	Reagents for molecular biology; nucleic acid extraction; NGS sequencing and DNA methylation analyses
3c Model Costs	Not requested
4 Subcontracts	Not requested
5 Patient Costs	Not requested
6 IT Services and Data Bases	Not requested
7 Travels	travel expenses necessary for the participation to dedicated Meeting
8 Publication Costs	Costs for 1 open access publication
9 Dissemination	Participation to Meeting for dissemination of the results
10 Overheads	Not requested
11 Coordination Costs	Not requested



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Principal Investigator Data

Cognome: Baldassarre

Nome: GUSTAVO

Genere: M

Codice fiscale: BLDGTV66T23F839V

Documento: Carta d'identità, Numero: 4122600aa

Data di nascita: 23/12/1966

Luogo di nascita: Napoli

Provincia di nascita: NA

Indirizzo lavorativo: Via Franco Gallini 2

Città: Aviano

CAP: 33081

Provincia: PN

Email: gbaldassarre@cro.it

Altra email: gbaldassarre@cro.it

Telefono: +393400066901

Qualifica: Direttore

Struttura: Oncologia Molecolare

Istituzione: Centro di Riferimento Oncologico CRO-Aviano

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? Yes

Nome datore/ente di lavoro non SSN:

Nome istituzione SSN: Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS

Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

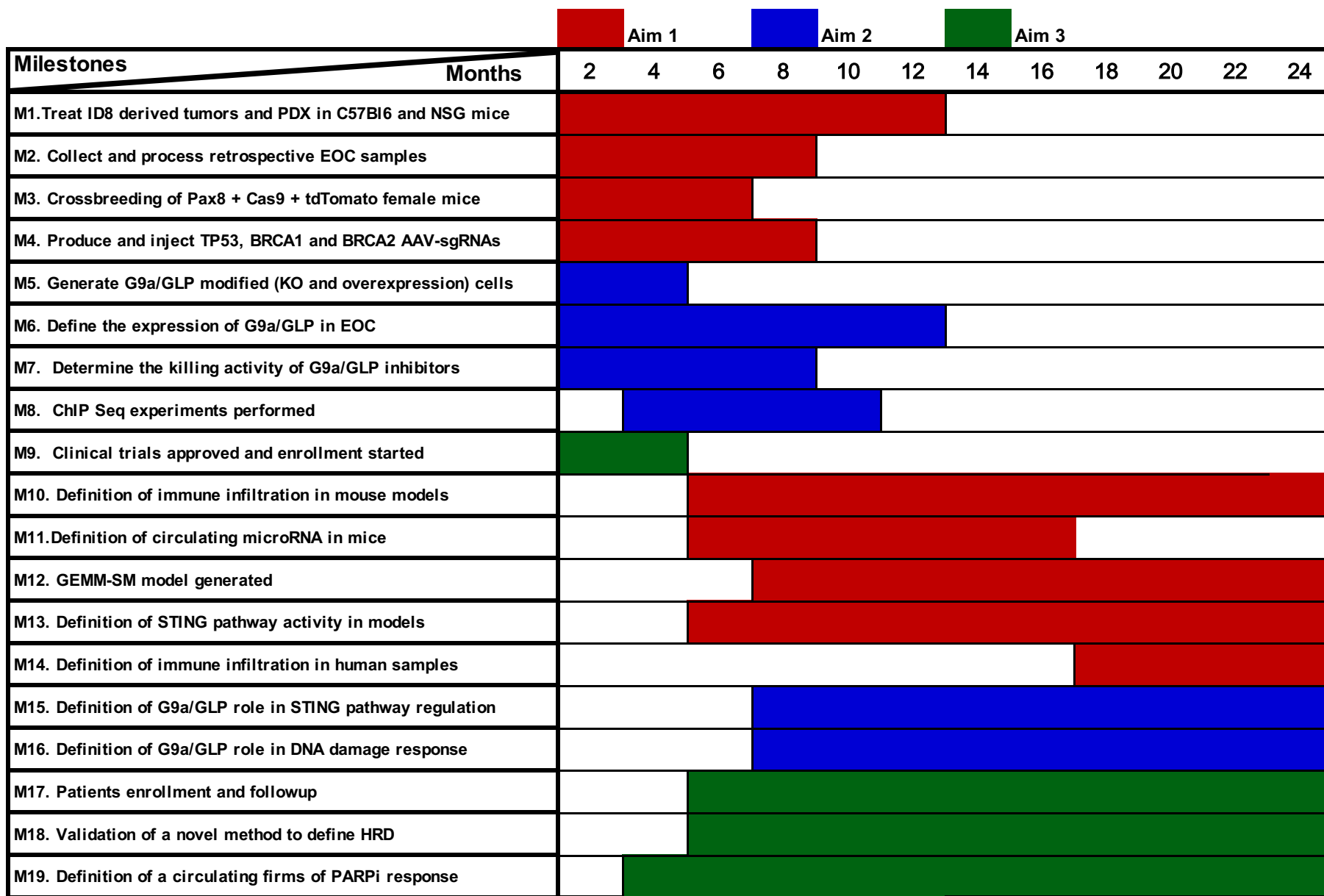
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375663

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: Baldassarre GUSTAVO

Project validation result



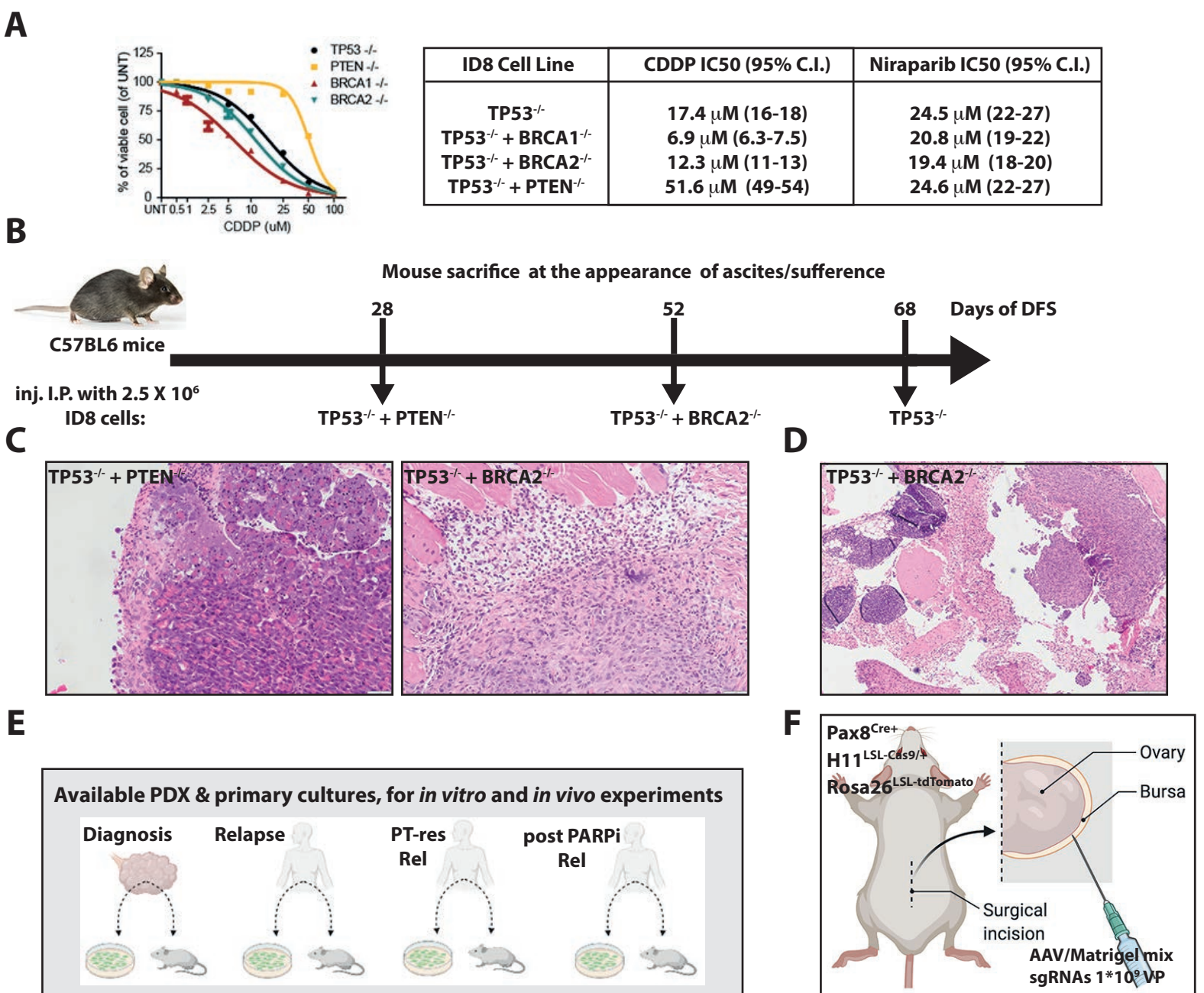


Figure 1. Available mouse models, for in vivo studies.

A. Nonlinear regression analyses of cell viability assay, in the indicated ID8 cells treated with increasing concentration of cis-platin (CDDP). Data are expressed as percentage of viable cells, compared to the untreated (UNT) ones, and represent the mean (\pm SD) of three biological replicates. Table shows the IC50 and the confidence interval (CI) of each cell line for CDDP and the PARPi Niraparib, calculated using the same approach.

B. Timeline of disease free survival (DFS) of C57BL6 female mice, injected intra-peritoneum (I.P.) with the indicated ID8 cells (2.5×10^6 /mouse; $n = 5$ mice/cell line). Mice injected with ID8 TP53+PTEN KO ID8 cells showed the shortest DFS.

C Typical H&E images of tumors formed in mice injected with the indicated cells (10X objective). Few tumor infiltrating immune cells are present in mice injected with TP53+PTEN KO, while tumor formed by TP53+BRCA2 KO cells are widely infiltrated by immune cells.

D. Typical H&E images of tumors formed in mice injected with TP53+BRCA2 KO. Big lymphoid aggregates could be observed on the left of tumor masses.

E. Schematic description of Patient Derived Xenograft (PDX) and primary cultures generated from tumor samples and/or ascites of EOC patients at different stages of disease, already available.

F. Schematic representation of the novel SM-GEMM (Somatic-Mosaic Genetically Engineered Mouse Model) used to generate and follow over time the development of epithelial ovarian cancer, already available. Female mice, expressing the Cre recombinase under the Pax8 promoter, a Cre recombinase-dependent expression of the CAS9 endonuclease and the tdTomato red protein, have been injected with a mixture of matrigel and Adeno-associated (AAV) viral particles (in total 1×10^8 VPs) encoding for selected sgRNAs in the ovary bursa. All mice ($n=4$) have developed EOC, now under pathological examination.

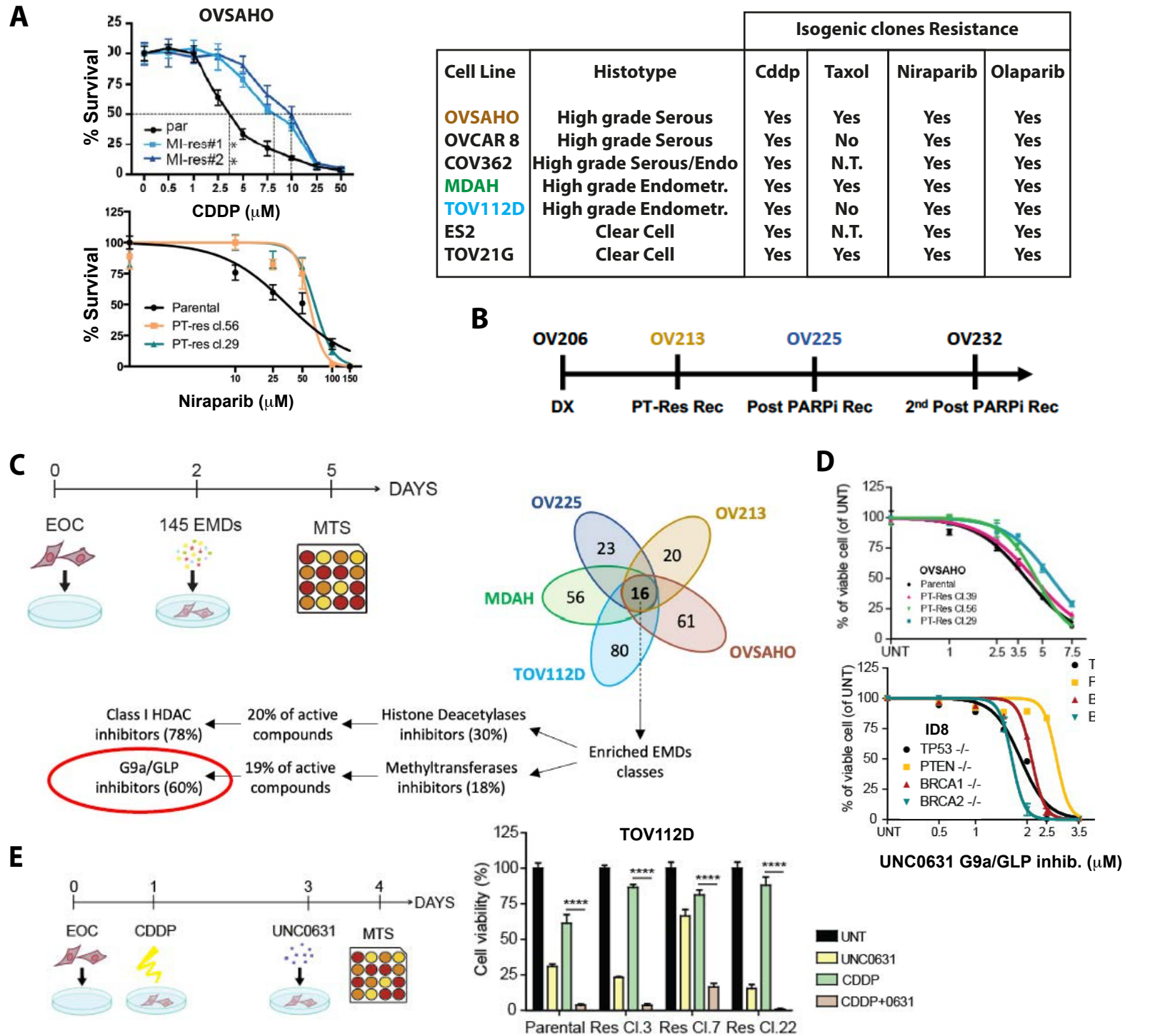


Figure 2. Identification of possible epigenomic vulnerabilities in PT/PARPi resistant cells.

A. Nonlinear regression analyses of cell viability assays, in parental and PT-Resistant OVSAHO cell clones, treated with increasing concentration of cis-platin (CDDP, upper graph) and the PARPi Niraparib (lower graph). Data are expressed as percentage of viable cells compared to the untreated ones (UNT) and represent the mean (\pm SD) of three biological replicates. Table shows cross resistance to Taxol and the PARPi, Olaparib and Niraparib, in the indicated EOC cell lines, for which isogenic PT-Resistant clones were generated. The histotype of the tumor of origin is reported. N.T. = Not tested. All PT-resistant clones were also PARPi resistant.

C. Schematic representation of our in vitro screening, set up to evaluate the sensitivity to a library of Epigenetic Modifiers Drugs (EMDs). Indicated EOC cells were plated in 96 MW plates (1000 cells/well) and, after 48hrs, exposed to EMDs (145, 5 μ M final concentration in triplicate). After 72 hrs cells were stained with MTS and cell survival evaluated in a microplate reader (Tecan). For each of the five cell lines tested, parental and two different PT-Resistant clones were used. OV213 and OV225 primary cultures, derived from a EOC patient progressed after PT and, then, after PARPi (see the schema in B.) were also included in the screening. Statistical analyses identified drugs able to kill all the tested cells (survival below 60% compared to control). Two classes of inhibitors were enriched, as indicated. The library contained 6 cell-permeable and 4 non cell-permeable G9a/GLP inhibitors and all cell-permeable ones were efficient in killing all tested cell lines.

D. Nonlinear regression analyses of cell viability assay in parental and 3 PT-Resistant OVSHAO cell clones and the indicated ID8 cells treated with increasing concentration of the G9/GLP inhibitor UNC0631. All cells were equally sensitive to the inhibitor.

E. Schematic representation of the in vitro experiment evaluating the efficacy of PT + UNC0631, in killing parental and PT-Resistant cells. Cells were plated in 96 MW and, after 24hrs, treated with CDDP (2 μ M) for 16 hours and, after 72 hrs, to UNC0631 (2 μ M). At day 4, cells were stained with MTS and cell survival evaluated in a microplate reader (Tecan). Graph on the right reports a typical experiment with the TOV112D isogenic model. Data are expressed as percentage of viable cells compared to the untreated ones (UNT, black columns) and represent the mean (\pm SD) of three biological replicates. Unpaired T-Test was used to calculate significance (**** = $p < 0.0001$). Similar results were obtained in all tested cells.

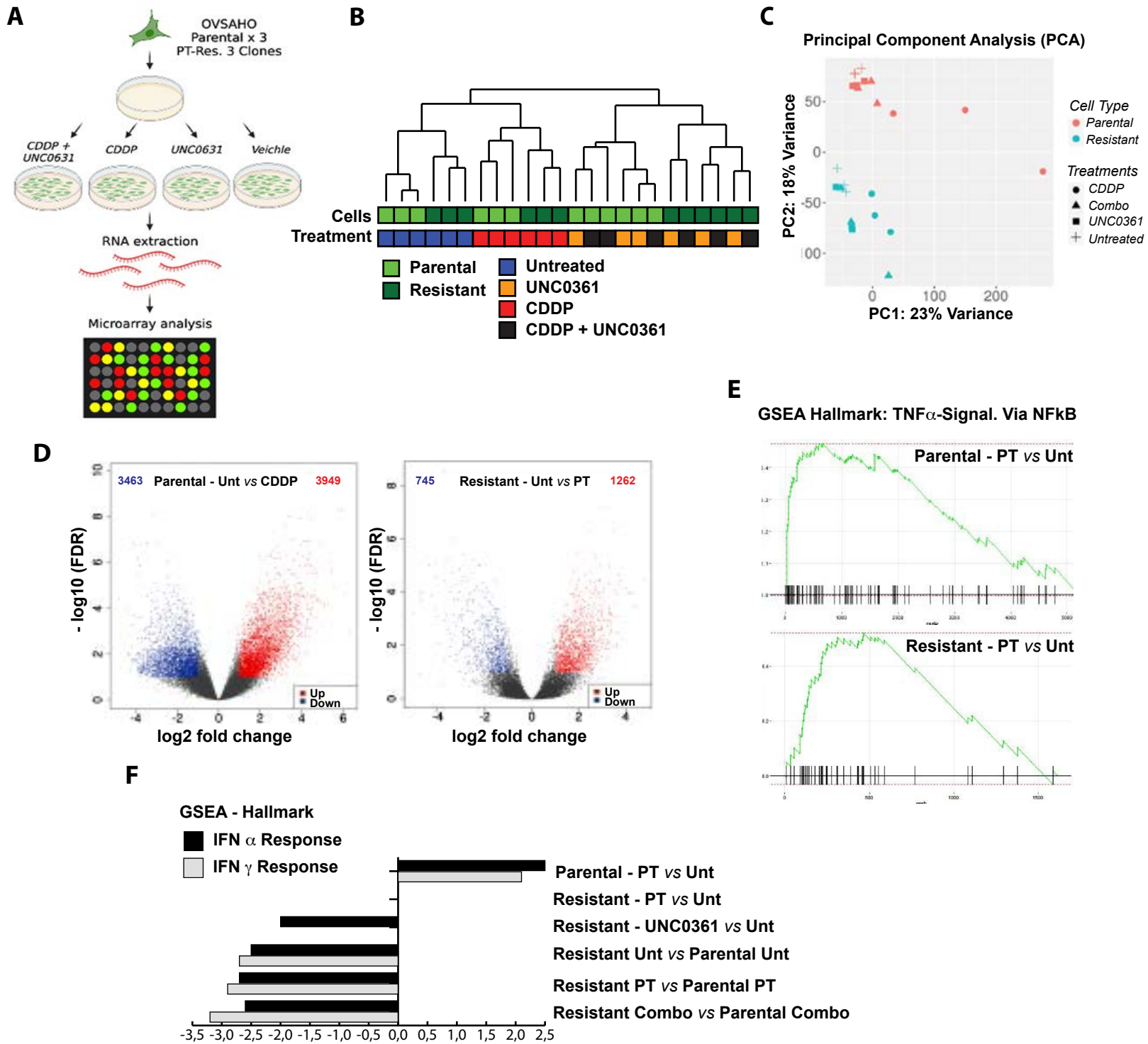


Figure 3. G9a/GLP HMTs regulate platinum-induced Interferon (IFN) Response.

A. Schematic representation of the Gene Expression Profile (GEP) analyses evaluating gene expression in parental and PT-Resistant OVSAHO cells, treated or not with cis-platin (CDDP), the G9a/GLP inhibitor UNC0631 and their combination (Combo).

B. Unsupervised clustering analysis shows that cells grouped both by type and by treatment. However, parental and resistant cells treated with UNC0631 and Combo cannot be distinguished, suggesting that UNC0631 counteract most of the transcriptional changes induced by CDDP.

C. Principal Component Analyses (PCA) shows that OVSAHO parental and resistant cells display a different GEP and that changes induced by PT were mostly reverted by UNC0631, again suggesting that UNC0631 counteract most of the transcriptional changes induced by CDDP.

D. Volcano Plot Analysis of genes differentially expressed in OVSAHO Parental (left) and Resistant (right) cells, treated with CDDP compared to untreated cells. CDDP induced more profound transcriptional alteration in parental cells compared to resistant ones, showing 7412 genes Up or Down regulated vs 2007.

E. GSEA enrichment analysis of OVSAHO Parental (top) and Resistant (bottom) cells, treated with CDDP compared to untreated. The $\text{TNF-}\alpha$ Signaling via NF κ B was the most enriched GSEA hallmark, in both OVSAHO Parental and Resistant cells.

F. Enrichments of the GSEA Hallmarks Interferon (INF) α and γ Response in Parental and Resistant cells, treated with CDDP, UNC0631 or Combo. Enrichment analyses showed that CDDP strongly induced the INF α and γ Response pathways in Parental cells, but not in Resistant ones. Moreover, the INF α and γ Response pathways were down modulated when untreated resistant cells were compared to untreated parental cells, when CDDP-treated resistant cells were compared to CDDP-treated parental cells and when UNC0631 was used in Resistant cells, suggesting that activation of the INF- α and γ Response pathways by CDDP was a specific alteration observable in platinum sensitive cells that could be regulated by G9a/GLP HMTs.

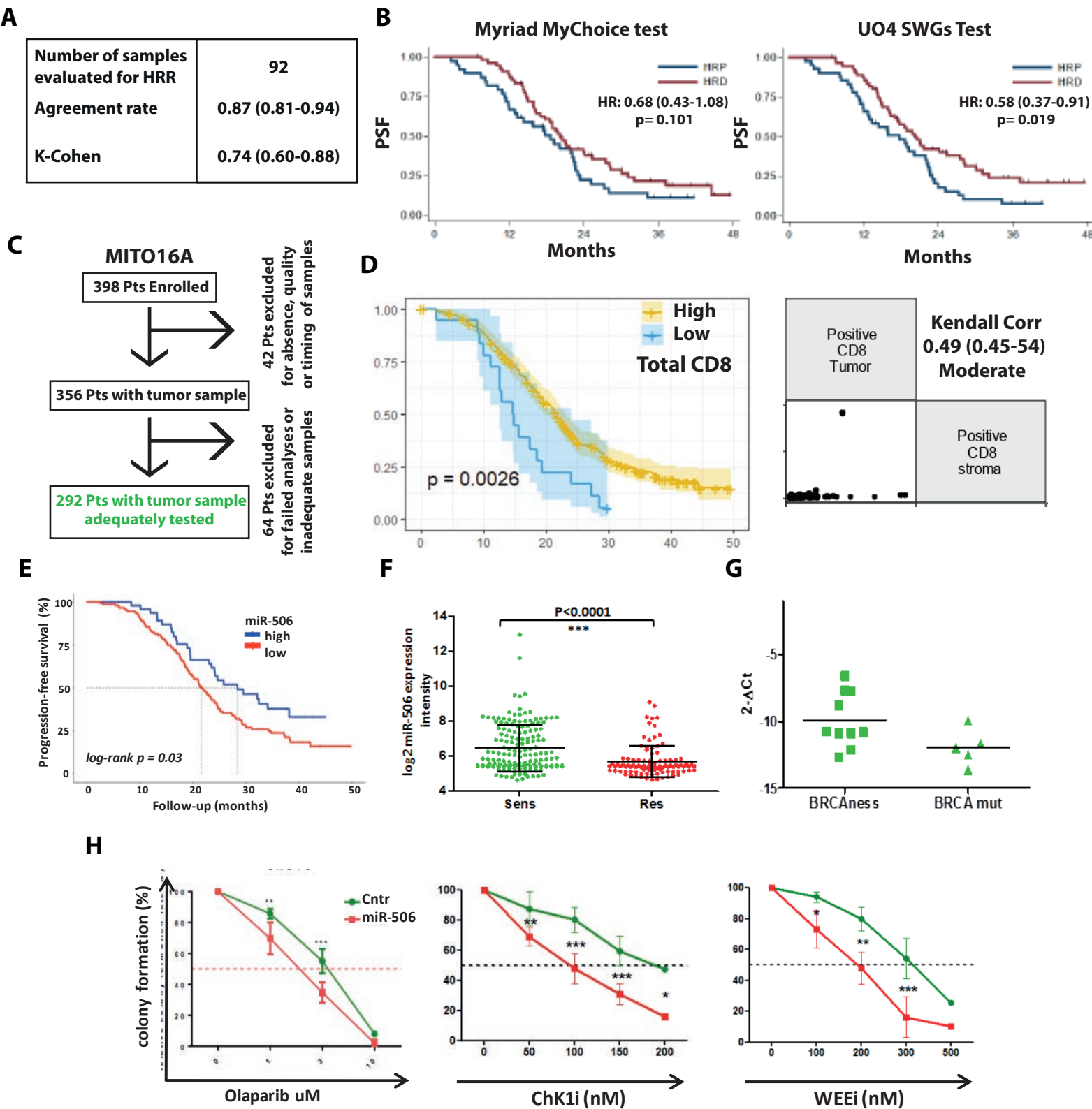


Figure 4. Prediction of EOC patients survival by genomic and epigenomic analyses.

A. Table reporting the agreement between Myriad MyChoice Test and the UO4 SWGs test, evaluated in 92 patients treated in first line with PT-based chemotherapy and the antiangiogenic drug Bevacizumab (MITO16A study). A K-Cohen score of 0.74 is indicative of strong correlation.

B. Kaplan Meier curves evaluating the Progression Free Survival (PSF) of patients described in A based on the Homologous Recombination status, calculated according to the Myriad or the SWGs tests, as indicated. Hazard Ratio (HR), Confidence Interval (C.I.) and p value were calculated with Univariate Cox regression models.

C. Consort of the MITO16A study, describing the samples analyzed with Multiplex IHC for the expression of CD8, CD68, PDL1 and Citokeratins (tumor cells).

D. Kaplan Meier curve, evaluating the value of CD8 infiltration in predicting survival of patients homogeneously treated in first line with Bevacizumab. The right panel reports the correlation between tumor and stromal infiltration in the analyzed tumors, as analyzed by automated digital pathology programs (i.e. Mantra system). Most of the analyzed samples were immune desert or immune excluded.

E. Kaplan-Meier curves of Progression Free Survival (PFS) for 197 EOC patients (from MITO consortium), stratified for miR-506 expression.

F. miR-506 expression, assessed by microarray analysis, in a case material of 276 EOC patients categorized for their response to treatment as platinum sensitive (PFS > 6 months) and -resistant (PFS < 6 months).

G. qRT-PCR analysis of miR-506 expression in 11 EOC BRCA wt patients displaying a BRCAness phenotype and 5 EOC patients carrying BRCA1/2 mutations.

H. Forced expression of miR-506 increases sensitivity to PARPi Olaparib (left) and to inhibitors of the stress response pathway, such as CHK1 (middle) and WEE1 (right) in EOC cell lines.

Elenco firmatari

ATTO SOTTOSCRITTO DIGITALMENTE AI SENSI DEL D.P.R. 445/2000 E DEL D.LGS. 82/2005 E SUCCESSIVE MODIFICHE E INTEGRAZIONI

Questo documento è stato firmato da:

NOME: RAFFAELLA CATTARUZZA

CODICE FISCALE: CTTRFL70L64A5160

DATA FIRMA: 23/12/2022 13:29:34

IMPRONTA: 5C2376E541A1DC4A810827628FDC6302DB289EE1B9FB0D96630F5364C6CE2FE4
DB289EE1B9FB0D96630F5364C6CE2FE49BBD38632D47BA6502F126A7700CF696
9BBD38632D47BA6502F126A7700CF696095F0CFA8A2D9985DBD55898A72301A4
095F0CFA8A2D9985DBD55898A72301A457BB2D00E2420677B83979D6BC5E487E

NOME: NELSO TRUA

CODICE FISCALE: TRUNLS68E13C352L

DATA FIRMA: 23/12/2022 13:50:21

IMPRONTA: 44BA6ECA54C61A8DC3B0111B10F1EA39C13F0697136D30609E8EE42B8077B08F
C13F0697136D30609E8EE42B8077B08F2D91DB3417CBF20083DF2631883FDC32
2D91DB3417CBF20083DF2631883FDC328A529CE47CB6F762D2563DD4F080EE68
8A529CE47CB6F762D2563DD4F080EE68A70910837A89EEFAE0075E4F06EE2DA0

NOME: LORENA BASSO

CODICE FISCALE: BSSLRN70L63I403Q

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:07:03

IMPRONTA: 78B0598DE182B70FE541940DD08CF7C8F00DCF13674503CB6F3D67FB5301A749
F00DCF13674503CB6F3D67FB5301A74919A16E8B51A683400B0805FFF2E3691F
19A16E8B51A683400B0805FFF2E3691F40F7BB7BA7CCCB88E9582BD38ACBE8D
40F7BB7BA7CCCB88E9582BD38ACBE8DF141F99965E742BE51917C725737FB47

NOME: SILVIA FRANCESCHI

CODICE FISCALE: FRNSLV55B49F205D

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:16:58

IMPRONTA: 4B7E9B5A26F5CC2AE38FA076B296D6939EA4AD58031F863D1D7FA5F74B338BC8
9EA4AD58031F863D1D7FA5F74B338BC87942935702FA54D5706300A03F20D5A3
7942935702FA54D5706300A03F20D5A332D2832857D81018040D5180D841313F
32D2832857D81018040D5180D841313F9B0A06CA6D5E2C7CF9B9109C6D3A233F

NOME: CRISTINA ZAVAGNO

CODICE FISCALE: ZVGCST68P69Z401X

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:25:40

IMPRONTA: 20D9388290CE1AC26FDA2E0CCC520C2A58511F6747F67EB2BDC80CD3ADA49CC3
58511F6747F67EB2BDC80CD3ADA49CC312024563EC9BE8E26615D34A171BBC0A
12024563EC9BE8E26615D34A171BBC0AF0FBFCB865E8558E17E185112EE99F52
F0FBFCB865E8558E17E185112EE99F520AF64A90C2F52473E6C62B3C5A099DF3

NOME: "FRANCESCA TOSOLINI"

CODICE FISCALE: TSLFNC68M54L483X

DATA FIRMA: 23/12/2022 15:13:04

IMPRONTA: 3B9595B82AA8EA16D21989A956FEF831D9742A97AB181E47129CFDC082BF98B1
D9742A97AB181E47129CFDC082BF98B1AD164570DAD69970A4E23AEF263A3D9E
AD164570DAD69970A4E23AEF263A3D9E85A20BB38883B7D9DCF551FD041B3A97
85A20BB38883B7D9DCF551FD041B3A97EED483CEBC97F9F00F9CFFF592D754A3

IRCCS CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO

CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE NELL'ALBO ON-LINE

La delibera n. 621 del 23/12/2022 è conforme all'originale, redatta in forma elettronica e sottoscritta digitalmente e archiviata presso la server farm di INSIEL S.p.A., ed è pubblicata all'Albo del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano in data 27/12/2022 ai sensi dell'art. 32, comma 1, della L. 69/2009, rimanendovi per quindici giorni consecutivi

CERTIFICATO DI ESECUTIVITÀ

La presente deliberazione è esecutiva dal giorno di pubblicazione ai sensi dell'art. 4 comma 2 LR 21/1992 e ss.mm.ii.

Inviato per quanto di competenza a:

- UFFICIO BILANCIO
- UFFICIO AFFARI GENERALI E LEGALI
- UFFICIO CONTROLLO DI GESTIONE
- UFFICIO INVESTIMENTI
- UFFICIO PROVVEDITORATO-ECONOMATO
- GESTIONE DELLE RISORSE UMANE
- DIREZIONE SCIENTIFICA
- DIREZIONE SANITARIA

Aviano, li 27/12/2022

L'INCARICATO
Mariella Losciale

Elenco firmatari

ATTO SOTTOSCRITTO DIGITALMENTE AI SENSI DEL D.P.R. 445/2000 E DEL D.LGS. 82/2005 E SUCCESSIVE MODIFICHE E INTEGRAZIONI

Questo documento è stato firmato da:

NOME: MARIELLA LOSCIALE

CODICE FISCALE: LSCMLL77A50L328U

DATA FIRMA: 27/12/2022 11:06:15

IMPRONTA: 7B9BF37659186B78ADF7B82847B98BD107A607637266603F99801D76EF5D6341
07A607637266603F99801D76EF5D634104935DE70F49634C113FF56FACDF6B2E
04935DE70F49634C113FF56FACDF6B2E4068768B4EF5904A90DF44B4E4504C8D
4068768B4EF5904A90DF44B4E4504C8D9D66F109C6E73D33869C62F402C948F2