

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° 622 DEL 23/12/2022

OGGETTO

PROGETTO PNRR-MAD-2022-12375673 DAL TITOLO “CONSTITUTIVE ACTIVATION OF THE CD49D/CD29 (VLA-4) INTEGRIN IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: THE OTHER SIDE OF B-CELL RECEPTOR AUTONOMOUS SIGNALLING” 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-2022-12375673 dal titolo “Constitutive activation of the CD49d/CD29 (VLA-4) integrin in chronic lymphocytic leukemia: the other side of B-cell Receptor autonomous signalling” 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 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);

VISTA la proposta progettuale di questo IRCCS PNRR-MAD-2022-12375673 dal titolo “Constitutive activation of the CD49d/CD29 (VLA-4) integrin in chronic lymphocytic leukemia: the other side of B-cell Receptor autonomous signalling” di cui è Principal Investigator il Dr. Valter Gattei, Direttore della SOC Oncoematologia Clinica Sperimentale, 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 2022013922) Prot.n.22264/D 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;

VISTA la convenzione trasmessa dal Ministero della Salute con WF ID 2022014548 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-2022-12375673 dal titolo “Constitutive activation of the CD49d/CD29 (VLA-4) integrin in chronic lymphocytic leukemia: the other side of B-cell Receptor autonomous signalling.” 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. Gattei – CoPI Dr.ssa Zucchetto

- UO2 Azienda Ospedaliera di Cosenza – Dr- Gentile
- UO3 Università degli Studi di Catania – Dr. Palumbo
- UO4 Università del Piemonte Orientale - Dr. Gaidano
- 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 J53C22004080001

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

Costi UO	UO1 CRO Aviano - Gattei	UO2 Azienda Ospedaliera di Cosenza – Gentile	UO3 Università degli Studi di Catania – Palumbo	UO4 Università del Piemonte Orientale - Gaidano	TOTALE
1 Staff Salary	-	-			
2 Researchers Contracts	€ 110.000,00	€ 120.000,00	€ 120.000,00	€ 120.000,00	€ 470.000,00
3a.1 Equipment (Leasing-Rent)	-	-	-	-	-
3a.2 Equipment (buying)	-	-	-	-	-
3b Supplies	€ 144.000,00	€ 50.000,00	€ 50.000,00	€ 136.000,00	€ 380.000,00
3c Model Costs	-	-	-	-	-
4c. Subcontracts*	-	-	-	-	-
5 Patient costs	-	-	-	-	-
6 IT Services and Data Bases	-	-	-	-	-
7 Travels	€ 8.000,00	€ 6.000,00	€ 6.000,00	€ 8.000,00	€ 28.000,00
8 Publication costs	€ 6.000,00	€ 4.000,00	€ 4.000,00	€ 6.000,00	€ 20.000,00
9 Dissemination	€ 9.000,00	€ 6.000,00	€ 6.000,00	€ 9.000,00	€ 30.000,00
10 Overheads*	€ 21.000,00	€ 14.000,00	€ 14.000,00	€ 21.000,00	€ 70.000,00
11 Coordination Costs	€ 2.000,00	-		-	€ 2.000,00
Total	€ 300.000,00	€ 200.000,00	€ 200.000,00	€ 300.000,00	€ 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-2022-12375673 dal titolo “Constitutive activation of the CD49d/CD29 (VLA-4) integrin in chronic lymphocytic leukemia: the other side of B-cell Receptor autonomous signalling” 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-2022-12375673;
- 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-2022-12375673 dal titolo "Constitutive activation of the CD49d/CD29 (VLA-4) integrin in chronic lymphocytic leukemia: the other side of B-cell Receptor autonomous signalling" 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-2022-12375673;
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 13:29:24

IMPRONTA: 6178415674D530CEAE6623F806C205D2904671FCDA1C1D481E10CB96B6724356
904671FCDA1C1D481E10CB96B67243561E3AE3B98D37C397C1CEE26A506E510
1E3AE3B98D37C397C1CEE26A506E5108EB61E403DF79B568D6F18D35DC8FA9C
8EB61E403DF79B568D6F18D35DC8FA9CA33E683B8551E8DD9B230D396BBA117C

NOME: NELSO TRUA

CODICE FISCALE: TRUNLS68E13C352L

DATA FIRMA: 23/12/2022 13:50:18

IMPRONTA: 7BF631445B455EBEC2DD35909341B780BCD4FBDAF6DB80488F488436F85F2F84
BCD4FBDAF6DB80488F488436F85F2F84C7E214DA58DF7CB77E32B70FC10EA476
C7E214DA58DF7CB77E32B70FC10EA47613443C4775B7C4327F33E7B3AB70BEB3
13443C4775B7C4327F33E7B3AB70BEB37A6B64337BC269E52847823B70D01AEA

NOME: LORENA BASSO

CODICE FISCALE: BSSLRN70L63I403Q

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:07:00

IMPRONTA: 1F8FC980324E158892891422CDBE611E7F3A72B3BB0BC264F5BB5206427E346D
7F3A72B3BB0BC264F5BB5206427E346D290C7DD25DED6265673FA96ACFE11B46
290C7DD25DED6265673FA96ACFE11B46045E501695A34696FF044038CC7A1E74
045E501695A34696FF044038CC7A1E7423FBAE21B67520B8DE32F82B6296FA46

NOME: SILVIA FRANCESCHI

CODICE FISCALE: FRNSLV55B49F205D

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:16:55

IMPRONTA: 0CB1B5E9281C8CC297159D9DA80FBDA2FA63DE8458CE9373021313D98A50500F
FA63DE8458CE9373021313D98A50500FBCB244B6177D0E809F4164C9D65C61E7
BCB244B6177D0E809F4164C9D65C61E7B5B285338BFE7594ECE53AC08B353254
B5B285338BFE7594ECE53AC08B35325469E6419B33531C7B523D9333BA9D8946

NOME: CRISTINA ZAVAGNO

CODICE FISCALE: ZVGCST68P69Z401X

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:25:37

IMPRONTA: 1BD3BA71014297B5838303CBE3971393B7CF370CB075413B155760280B02CA5E
B7CF370CB075413B155760280B02CA5EA1376B63D6CE7A350AF03682A396BB89
A1376B63D6CE7A350AF03682A396BB89AD5531F0B491D994022FE32B5BAA0D6F
AD5531F0B491D994022FE32B5BAA0D6F5DF2FE5171CDAD001754850E6133CBD7

NOME: "FRANCESCA TOSOLINI"

CODICE FISCALE: TSLFNC68M54L483X

DATA FIRMA: 23/12/2022 15:13:01

IMPRONTA: 259EA12A9D64C2EE9B618641B0C78863292C1B3618E55CD79958CE649B94EAB
292C1B3618E55CD79958CE649B94EAB321F20E65E9EC47571EFF237127D693F
321F20E65E9EC47571EFF237127D693F8945C7233DC01731B13E7F1B2025024F
8945C7233DC01731B13E7F1B2025024FECD74CC3DF47B3ACCFB6694547383B28

**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 **VALTER GATTEI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non trasmissibili** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12375673**, dal titolo **Constitutive activation of the CD49d/CD29 (VLA-4) integrin in chronic lymphocytic leukemia: the other side of B-cell Receptor autonomous signalling**;

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 **VALTER GATTEI** (codice fiscale **GTTVTR59M05B157U**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12375673** dal titolo **Constitutive activation of the CD49d/CD29 (VLA-4) integrin in chronic lymphocytic leukemia: the other side of B-cell Receptor autonomous signalling**

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. **VALTER GATTEI**, codice fiscale **GTTVTR59M05B157U**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12375673** dal titolo **Constitutive activation of the CD49d/CD29 (VLA-4)**

integrin in chronic lymphocytic leukemia: the other side of B-cell Receptor autonomous signalling, 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 geniale della ricerca e dell'innovazione in sanità che dovrà essere restituito firmato digitalmente;

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

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

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

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

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

nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;

- 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno", riconducibile alla misura oggetto del presente avviso, tenuto conto che, ai sensi dell'art. 3, comma 3, del Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza "la comunicazione di informazioni per l'aggiornamento degli indicatori comuni ha luogo ogni anno entro il 28 febbraio e il 31 agosto. Il periodo di riferimento copre l'intero periodo di attuazione del piano, dal 1° febbraio 2020 in poi, se del caso, fino alle rispettive date limiti del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno."

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

Art. 8 Valutazione finale

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

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

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

Il Soggetto attuatore-beneficiario, al fine dell'erogazione del finanziamento, deve trasmettere al Ministero della salute – Unità di missione per l'attuazione degli investimenti del PNRR, tramite il sistema "ReGiS" la rendicontazione economica corredata da certificato di verifica finanziaria, di cui al comma 2 dell'articolo 8 della presente convenzione, redatto in lingua inglese ed in italiano da parte di soggetti qualificati all'Audit a livello 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 corrispondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione.
3. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Al termine delle verifiche la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute comunicherà dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero Salute le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 3 mesi prima della scadenza del progetto, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia 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 - **VALTER GATTEI**, codice fiscale **GTTVTR59M05B157U**



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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12375673	Project topic: C2) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia
PI / Coordinator: GATTEI VALTER	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: Constitutive activation of the CD49d/CD29 (VLA-4) integrin in chronic lymphocytic leukemia: the other side of B-cell Receptor autonomous signalling

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary: Ematologia e Immunologia

Project Classification IRG: Oncology 2 - Translational Clinical

Project Classification SS: Cancer Biomarkers - CBSS

Project Keyword 1: Validation of new biomarkers using animal models, human materials and clinical trials

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

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000


Free keywords: Chronic lymphocytic leukemia, VLA-4 integrin activation

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

 <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-2022-12375673</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: GATTEI VALTER</p>

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

In CLL, CD49d, the alpha chain of the integrin heterodimer CD49d/CD29 (VLA-4), is a strong negative prognosticator and key player of CLL-microenvironmental interactions, these activities enhanced by B-cell receptor (BCR)-derived signals, only in part impaired by the BCR inhibitor ibrutinib. Although recent data show that CLL is driven by BCR-derived autonomous signalling, its effect on VLA-4 activation is not known.

Moving from solid preliminary data, the project's working hypothesis is that in CLL, signals deriving from BCR autonomous activity are directly responsible for constitutive activation of the VLA-4 integrin. To address this hypothesis, we propose an analysis of constitutive VLA-4 activation levels in a wide cohort of CLL, all comprehensively characterized for the major prognostic/predictive factors and biological features, including BCR features like IGHV gene mutations and BCR stereotypy. A comprehensive genetic characterization of CLL cells expressing or not high levels of constitutively activated VLA-4 along with the parallel functional characterization of epigenetic and expression signatures, also explored at the single-cell level, will allow to identify parallel and complementary mechanisms allegedly responsible for the modulation of VLA-4 expression and activation in CLL (Aims 1 and 2). To investigate in detail the functional correlation between VLA-4 constitutive activation and expression of specific BCR features associated with different levels of BCR-mediated autonomous signalling, we will take advantage of ad-hoc in-vitro BCR-KO models and CLL cell murine models (Aim 2). We will next move to the clinical setting taking advantage of samples collected in the context of a clinical trial of CLL treated with the BCR inhibitor ibrutinib. In this context, we will analyse the trend of VLA-4 expression and activation over time upon ibrutinib treatment to determine whether VLA-4 expression and/or levels of VLA-4 activation and signalling are responsible for inferior responses to ibrutinib treatment (Aim 3.1). The clinical findings will be further validated in-vivo using murine CLL cells with different autonomous BCR activity and different levels of constitutive VLA-4 activation and expression (Aim 3.2). Knockdown of CD49d in this model will clarify the role of constitutive VLA-4 activation in mediating ibrutinib resistance. This murine model will also allow to test in-vivo the capacity of other BCR pathway inhibitors (i.e., SYK and PI3K inhibitors) to overcome VLA-4-mediated ibrutinib resistance (Aim 3.3).

Altogether, the project will allow to identify the mechanisms underlying the constitutive BCR-dependent VLA-4 activation, to correlate different VLA-4 activation levels to the clinical outcome of CLL patients in the setting of ibrutinib treatment, and to propose alternative therapeutic combination strategies to improve the adverse clinical course of CLL patients with high VLA-4 activation and expression.

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

Yes

2 - Participants & contacts



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

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	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit	Coordinating Unit: expertise in VLA-4 and BCR study in CLL		X
2 - Azienda Ospedaliera di Cosenza	01987250782	Hematology Unit	Collaborator Unit: will provide primary CLL samples and contribute to comprehensive CLL characterization	X	X
3 - Università degli Studi di Catania	02772010878	Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia"	Collaborator Unit: will provide primary CLL samples and contribute to comprehensive CLL characterization	X	
4 - Università del Piemonte Orientale	94021400026	Dipartimento di Medicina Traslazionale	Collaborator Unit: will provide primary CLL samples and contribute to comprehensive CLL characterization		

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Zucchetto Antonella	Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Experience in CLL cell genetic, immunophenotypic characterization, and VLA-4 expression/activation
2 - Gaidano Gianluca	Università del Piemonte Orientale	He will provide comprehensively characterized CLL samples; his lab will be involved in genetic analyses
3 - GENTILE MASSIMO	Azienda Ospedaliera di Cosenza	He will provide comprehensively characterized CLL samples; his lab will be involved in VLA-4 expression/activation
4 - Palumbo Giuseppe Alberto Maria	Università degli Studi di Catania	He will provide comprehensively characterized CLL samples; his lab will be involved in VLA-4 expression/activation
5 - Ladetto Marco	Università del Piemonte Orientale	He will provide comprehensively characterized CLL samples, and contribute to genetic analyses
6 Under 40 - Tissino Erika	Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Biotechnologist with molecular/cellular biology skills; she will work on all the activities of the project
7 Under 40 - Bittolo Tamara	Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Biotechnologist with molecular/cellular biology skills; she will work on the molecular assays of Aim2



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Zucchetto Antonella	X			05/07/1976	F
2 - Gaidano Gianluca				22/08/1962	M
3 - GENTILE MASSIMO				27/12/1974	M
4 - Palumbo Giuseppe Alberto Maria				02/05/1965	M
5 - Ladetto Marco				07/02/1968	M
6 Under 40 - Tissino Erika				22/09/1985	F
7 Under 40 - Bittolo Tamara				06/04/1985	F

Person in charge for the animal experiment: GATTEI VALTER

Responsible who requests CE authorization: GATTEI VALTER

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 - ZIMBO ANNA MARIA	Azienda Ospedaliera di Cosenza	06/01/1995	F	Young researcher to be recruited at the SSN Unit located in Cosenza. She will strengthen the laboratory activities in the context of UO2, focusing in particular on the characterization of CLL cases and in the functional evaluation of VLA-4 activation state	Biotechnology degree	PhD Student at the University "Magna Graecia" of
1 - Giallongo Sebastiano	Università degli Studi di Catania	02/09/1994	M	Young researcher to be recruited at the UO3 located in Catania; he will strengthen the laboratory activities, focusing in particular on the characterization of CLL cases and in the functional evaluation of VLA-4 activation state	Biomolecular Chemistry degree	Volunteer at the Hematology-Molecular Biology Lab, University of Catania

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Centro di Riferimento Oncologico, Via Franco Gallini, 2, Aviano (PN) - 33081, Italy

PEC: protocollo@pec.cro.it

Operative Unit Number 2:

Address: Azienda Ospedaliera di Cosenza, Via San Martino snc, Cosenza - 87100, Italy

PEC: aziendaospedaliacosenza@pec.aocs.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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Operative Unit Number 3:

Address: Università di Catania, Piazza Università, 2, Catania -95131, Italy

PEC: protocollo@pec.unict.it

Operative Unit Number 4:

Address: Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", via Duomo, 6, Vercelli - 13100, Italy

PEC: scuolamed@pec.unipo.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: na

PEC: na



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: GATTEI

First Name: VALTER

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 05/08/1959

Place of Birth: Brescia

Official H index (Scopus or Web of Science): 51.0

Scopus Author Id:7004457772

ORCID ID:0000-0001-5933-9680

RESEARCH ID:AAB-5048-2020

Contact address

Current organisation name: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit

Street: Via F. Gallini 2

Postcode / Cedex: 33081

Town: Aviano

Phone:+393356922265

Phone 2: 338 6052298

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Florence	Specialization / Specializzazione	Clinical and Laboratory Hematology	1986	1989
University of Florence	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1978	1986

Personal Statement:

As project PI and leader of the coordinating Unit, Valter Gattei will coordinate all the activities reported in the project, including CLL case recruitment, studies of VLA-4 expression/activation and comprehensive characterization of the samples (Aim 1); for Aim 2 the PI's Unit will be involved in studies of VLA-4 activation and Ca⁺⁺ influx studies in murine BCR-KO B cells and murine CLL cells expressing different BCRs; for Aim 3, the PI's Unit will be involved in the recruitment and collection of sequential samples from the NCT02827617 trial (through collaborations of the research team); the PI will also coordinate the experiments of VLA-4 activation state, and the correlation analyses between clinical data and VLA-4 activation state in ibrutinib-treated CLL

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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Department of Laboratory Diagnostics	Aviano, Italy	Director of the Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit	2007	2022
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Department of Laboratory Diagnostics	Aviano, Italy	Head of the Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit	2001	2007
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Leukemia Unit, Division of Medical Oncology	Aviano, Italy	Associate Director	1992	2000
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Leukemia Unit, Division of Medical Oncology	Aviano, Italy	Assistant Director	1990	1992
USL 10/D	Centre for HLA Typing & Transplant Biology	Firenze	Assistant Director	1990	1990
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Division of Experimental Oncology	Aviano, Italy	Recipient of a research program fellowship	1989	1989
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Division of Experimental Oncology	Aviano, Italy	Recipient of a Fellowship from the Italian Association for Cancer Research	1988	1989
University of Florence	Division of Hematology	Firenze	Internship	1987	1988

Other awards and honors

- Reviewer for JCO, Blood, Leukemia, Haematologica, British Journal of Haematology, Oncotarget, Leukemia and Lymphoma, Hematological Oncology;
- Abstract Reviewer for the annual meeting of the European Hematology Association, EHA, (2009, 2016), American Society of Hematology, ASH, (2013, 2017);
- Abstract Reviewers' Coordinator for the annual meeting of ASH (2014);
- Abstract Reviewer for the Società Italiana Ematologia Sperimentale (SIES) (2016, 2018, 2020, 2021)
- Member of the: ASH, EHA, SIES

Other CV informations

- Member of the Internal Review Board, CRO, Aviano, Italy;
- Member of the Technology Transfer Group, CRO, Aviano, Italy;
- Member of the editorial board of International Journal of Biological Markers;
- Member of the committee for biological studies, Italian Lymphoma Foundation (FIL);
- Member of the Human Cell Differentiation Molecules (HCDM) International Council (www.hcdm.org).

Selected peer-reviewed publications of the 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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Survival risk score for real-life relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib. A campus CLL study	Article	235	35	2021	10.1038/s41375-020-0833-x	32286543	9	L
SF3B1-mutated chronic lymphocytic leukemia shows evidence of NOTCH1 pathway activation including CD20 downregulation	Article	3125	106	2021	10.3324/haematol.2020.261891	33121237	5	L
TP53 mutations with low variant allele frequency predict short survival in Chronic Lymphocytic Leukemia	Article	-	27	2021	10.1158/1078-0432.CCR-21-0701	34285062	4	L
Impaired nodal shrinkage and apoptosis define the independent adverse outcome of NOTCH1 mutated patients under ibrutinib therapy in chronic lymphocytic leukemia	Article	2345	106	2021	10.3324/haematol.2020.251488	32732360	1	L
TP53 disruption in chronic lymphocytic leukemia under ibrutinib: More is worse?	Article	4462	27	2021	10.1158/1078-0432.CCR-21-1750	34127506	0	L
A laboratory-based scoring system predicts early treatment in Rai 0 chronic lymphocytic leukemia	Article	1613	105	2020	10.3324/haematol.2019.228171	31582547	6	L
Microenvironmental Interactions in Chronic Lymphocytic Leukemia: The Master Role of CD49d	Review	168	51	2014	10.1053/j.seminhematol.2014.05.002	25048781	21	L
KRAS, NRAS, and BRAF mutations are highly enriched in trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia and are associated with shorter treatment-free survival	Letter with Data	2111	33	2019	10.1038/s41375-019-0444-6	30872781	11	C
NOTCH1 mutations are associated with high CD49d expression in chronic lymphocytic leukemia: Link between the NOTCH1 and the NF-κB pathways	Article	654	32	2018	10.1038/leu.2017.296	28935990	12	C
A B-cell receptor-related gene signature predicts survival in mantle cell lymphoma: Results from the Fondazione Italiana Linfomi MCL-0208 trial	Article	849	103	2018	10.3324/haematol.2017.184325	29472356	12	L
NOTCH1-mutated chronic lymphocytic leukemia cells are characterized by a MYC-related overexpression of nucleophosmin 1 and ribosome-associated components	Article	2407	31	2017	10.1038/leu.2017.90	28321119	25	C



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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Mutational status of IGHV is the most reliable prognostic marker in trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia	Letter with Data	e443	102	2017	10.3324/haematol.2017.170340	28751560	6	L
CD49d prevails over the novel recurrent mutations as independent prognosticator of overall survival in chronic lymphocytic leukemia	Article	2011	30	2016	10.1038/leu.2016.88	27109509	15	L
The MYC/miR-17-92 axis in lymphoproliferative disorders: A common pathway with therapeutic potential	Article	19381	6	2015	10.18632/oncotarget.4574	26305986	38	L
CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia	Article	897	32	2014	10.1200/JCO.2013.50.8515	24516016	81	L
CD49d expression identifies a chronic-lymphocytic leukemia subset with high levels of mobilized circulating CD34 + hemopoietic progenitors cells	Letter with Data	705	28	2014	10.1038/leu.2013.331	24202404	4	L
Association between molecular lesions and specific B-cell receptor subsets in chronic lymphocytic leukemia	Article	4902	121	2013	10.1182/blood-2013-02-486209	23637131	89	L
CD49d is overexpressed by trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells: Evidence for a methylation-dependent regulation mechanism	Article	3317	122	2013	10.1182/blood-2013-06-507335	24068493	27	L
Clinical significance of c.7544-7545 delCT NOTCH1 mutation in chronic lymphocytic leukaemia	Letter with Data	415	160	2013	10.1111/bjh.12128	23167503	8	L
The CD49d/CD29 complex is physically and functionally associated with CD38 in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells	Article	1301	26	2012	10.1038/leu.2011.369	22289918	42	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.**	
NOTCH1 mutations associate with low CD20 level in chronic lymphocytic leukemia: Evidence for a NOTCH1 mutation-driven epigenetic dysregulation	Article	182-189	30	2016	10.1038/leu.2015.182	26165233	44	
The Krüppel-like factor 2 transcription factor gene is recurrently mutated in splenic marginal zone lymphoma	Letter with Data	503-507	29	2015	10.1038/leu.2014.294	25283840	52	



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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
CD nomenclature 2015: Human leukocyte differentiation antigen workshops as a driving force in immunology	Article	4555-4563	195	2015	10.4049/jimmunol.1502033	26546687	62
Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabinecytosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia	Review	1921-1924	126	2015	10.1182/blood-2015-05-647925	26276669	115
CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia	Article	897-904	32	2014	10.1200/JCO.2013.50.8515	24516016	81
Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia	Article	2139-2147	123	2014	10.1182/blood-2013-11-539726	24501221	214
Association between molecular lesions and specific B-cell receptor subsets in chronic lymphocytic leukemia	Article	4902-4905	121	2013	10.1182/blood-2013-02-486209	23637131	76
Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome	Article	2673-2682	122	2013	10.1182/blood-2013-03-489518	24004666	119
Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia	Article	1403-1412	121	2013	10.1182/blood-2012-09-458265	23243274	303
The coding genome of splenic marginal zone lymphoma: Activation of NOTCH2 and other pathways regulating marginal zone development	Article	1537-1551	209	2012	10.1084/jem.20120904	22891273	243

** Autocertificated

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	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2018	Exploitation of VLA-4 (CD49d/CD29) in the clinical management of chronic lymphocytic leukemia: from men to mice and back	Coordinator	665.000,00	https://www.airc.it/
Italian Ministry of Health	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2016	VLA-4 activation mechanisms in chronic lymphocytic leukemia: clinical relevance in the new drug era	Coordinator	360.000,00	https://www.salute.gov.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2015	Multiple activation mechanisms of the CD49d/CD29 (VLA-4) integrin in chronic lymphocytic leukemia: clinical implications	Coordinator	379.000,00	https://www.airc.it/
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2012	Pleiotropic microenvironmental interaction and transcription control of CD49d in chronic lymphocytic leukemia	Coordinator	282.000,00	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2012	Identification of treatment-dependent and treatment independent biological predictors of chemorefractoriness and outcome in a phase III trial of high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04)	Collaborator	1.226.500,00	https://www.salute.gov.it
Italian Ministry of Health	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2012	New genetic lesions characterizing high risk chronic lymphocytic leukemia: clinical and functional implications	Collaborator	110.000,00	https://www.salute.gov.it
Italian Ministry of Health	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2011	Identification and validation of biological outcome predictors in mantle cell lymphoma	Collaborator	87.500,00	https://www.salute.gov.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2009	CD49 in chronic lymphocytic leukemia: a prognostic marker with therapeutic potential	Coordinator	210.000,00	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Zucchetto

First Name: Antonella

Last name at birth:

Gender: F

Title: Experience in CLL cell genetic, immunophenotypic characterization, and VLA-4 expression/activation

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Pordenone

Date of birth: 05/07/1976

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

Scopus Author Id:6602423508

ORCID ID:0000-0003-3678-5957

RESEARCH ID:J-6541-2016

Contact address

Current organisation name: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit

Street: via Franco Gallini 2

Postcode / Cedex: 33081

Town: Aviano

Phone:+393383386639

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Udine	PhD	Clinical and Technological Sciences	2002	2006
University of Trieste	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biology	1995	2001

Personal Statement:

Antonella Zucchetto is a senior post-doc researcher of the coordinating Unit; she will be involved in all the three Aims of the project; in particular, she will put into the project her experience in CLL cell genetic and immunophenotypic characterization; her experience on flow cytometry will be useful for functional studies on VLA-4 expression and activation state.

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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Researcher	2019	2022
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Contractor	2008	2019
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Fellow	2001	2007

Other awards and honors

Travel grant for the 13th European Haematology Association Congress (2008), for the 9th Human Leukocyte Differentiation Antigen (HLDA) Workshop (2010), and for the 16th European Haematology Association Congress (2011).

Reviewer for Leukemia, Critical Reviews in Oncology/Hematology, Leukemia and Lymphoma, British Journal of Hematology.

Other CV informations

Invited speaker at: the 12th International CLL Workshop (Fuschl am See, Austria); the "Chronic Lymphocytic Leukemia: Advances in Pathogenesis and Treatment" meeting (Venezia, Italy); the 14th International CLL Workshop (Fuschl am See, Austria); "Discutiamone insieme", Società Italiana Ematologia Sperimentale (Bologna, Italy); CytoFluo@ICGEB: Flow cytometry: from basic principles to advanced application, ICGEB (Trieste, Italy).

Abstract reviewer and chairman at the 60th ASH Annual Meeting, San Diego (2018).

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Elastin Microfibril Interfacer1 (EMILIN-1) is an alternative prosurvival VLA-4 ligand in chronic lymphocytic leukemia	Article	181	40	2022	10.1002/hon.2947	34783040	0	L
KRAS and RAS-MAPK Pathway Deregulation in Mature B Cell Lymphoproliferative Disorders	Review	na	14	2022	10.3390/cancers14030666	35158933	0	L
CD49d promotes disease progression in chronic lymphocytic leukemia: New insights from CD49d bimodal expression	Article	1244	135	2020	10.1182/BLOOD.2019003179	32006000	14	L
An updated perspective on current prognostic and predictive biomarkers in chronic lymphocytic leukemia in the context of chemoimmunotherapy and novel targeted therapy	Review	-	12	2020	10.3390/cancers12040894	32272636	10	C



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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
KRAS, NRAS, and BRAF mutations are highly enriched in trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia and are associated with shorter treatment-free survival	Letter with Data	2111-2115	33	2019	10.1038/s41375-019-0444-6	30872781	11	L
Methods for Investigating VLA-4 (CD49d/CD29) Expression and Activation in Chronic Lymphocytic Leukemia and Its Clinical Applications	Book chapter	101	1881	2019	10.1007/978-1-4939-8876-1_8	30350200	2	F
NOTCH1 mutations are associated with high CD49d expression in chronic lymphocytic leukemia: Link between the NOTCH1 and the NF-kB pathways	Article	654	32	2018	10.1038/leu.2017.296	28935990	12	L
Functional and clinical relevance of VLA-4 (CD49d/CD29) in ibrutinib-treated chronic lymphocytic leukemia	Article	681	215	2018	10.1084/jem.20171288	29301866	28	L
Ibrutinib inhibits VLA-4-dependent adhesion in CLL	Letter with Data	3410	22	2016	10.1158/1078-0432.CCR-16-0050	27371631	0	F
CD49d is overexpressed by trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells: Evidence for a methylation-dependent regulation mechanism	Article	3317	122	2013	10.1182/blood-2013-06-507335	24068493	27	F
The CD49d/CD29 complex is physically and functionally associated with CD38 in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells	Article	1301	26	2012	10.1038/leu.2011.369	22289918	42	F

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

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2019	Novel predictive biomarkers in the clinical management of ibrutinib-treated chronic lymphocytic leukemia patients: results from an observational prospective clinical trial	Coordinator	360.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5127_listaFile_itemName_3_file.pdf
Italian Ministry of Health	Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	2014	Pleiotropic transcriptional control mechanisms of CD49d expression in trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia: implications for novel therapeutic approaches	Coordinator	338.500,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3878_listaFile_itemName_23_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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS	2010	Identification of novel prognostic factors and therapeutic targets for Richter's syndrome	Collaborator	100.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/dettaglioPubblicazioniRicercaSanitaria.jsp?lingua=italiano&id=1216



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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Gaidano

First Name: Gianluca

Last name at birth:

Gender: M

Title: He will provide comprehensively characterized CLL samples; his lab will be involved in genetic analyses

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Torino

Date of birth: 22/08/1962

Official H index (Scopus or Web of Science): 86.0

Scopus Author Id:57203031145

ORCID ID:0000-0002-4681-0151

RESEARCH ID:AAW-2773-2021

Contact address

Current organisation name: Università del Piemonte Orientale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Medicina Traslationale

Street: Via Solaroli 17

Postcode / Cedex: 28100

Town: Novara

Phone:+393393322688

Phone 2:0321660655

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Torino	Specialization / Specializzazione	Hematology	1994	1998
Università di Torino	Specialization / Specializzazione	Internal Medicine	1990	1994
Università di Torino	PhD	Human oncology	1989	1991
Università di Torino	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1981	1987

Personal Statement:

Gianluca Gaidano is a worldwide recognized clinical researcher in the field of CLL and lymphoma. He will be in charge for the recruitment and collection of CLL samples, and his lab will be involved in the proposed molecular analyses. His expertise will be central for the scientific discussion of the obtained 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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università del Piemonte Orientale	Hematology	Novara	Professor	2008	2022
Università del Piemonte Orientale	Internal Medicine	Novara	Professor	2008	2022
Università del Piemonte Orientale	Hematology	Novara	Director of Hematology Department	2005	2022
Università del Piemonte Orientale	Internal Medicine	Novara	Associate Professor	1999	2008
Università del Piemonte Orientale	Internal Medicine	Novara	Researcher	1996	1999
Università di Torino	Divisione Universitaria di Patologia Medica	Torino	Assistant Professor	1994	1996
Columbia University	Oncology	New York	Post-doctoral Research Scientist	1990	1994

Other awards and honors

Former Section Editor for the Lymphoma section of Leukemia and Former Member of the Editorial Board of Haematologica
 Reviewer of several journals including Blood, Lancet Oncology, Leukemia, Clinical Cancer Research, Cancer Research, British Journal of Hematology, International Journal of Cancer, American Journal of Pathology, Haematologica Board member of: ASH, EHA, ASCO, AACR, SIE, SIES, AAAS, NYAS, SIMI.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	UPO - Dip Medicina Traslazionale	2019	Novel predictive biomarkers in the clinical management of ibrutinib-treated chronic lymphocytic leukemia patients: results from an observational prospective clinical trial	Collaborator	90.000,00	https://www.salute.gov.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	UPO - Dip Medicina Traslazionale	2018	Molecular bases of disease dissemination in lymphoid malignancies to optimize curative therapeutic strategies	Collaborator	1.345.500,00	https://www.airc.it/
Ministero dell'Università e della Ricerca - PRIN	UPO - Dip Medicina Traslazionale	2017	Genomic complexity and microenvironmental interactions in the era of novel inhibitors: towards the identification of predictive factors guiding treatment decisions in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	Collaborator	39.000,00	https://www.mur.gov.it/it/aree-tematiche/ricerca/programmi-di-finanziamento/prin



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

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	UPO - Dip Medicina Traslazionale	2016	Genetics-driven targeted management of lymphoid malignancies - Multi-Unit Extension	Collaborator	700.000,00	https://www.airc.it/
Italian Ministry of Health	UPO - Dip Medicina Traslazionale	2015	Genomic complexity of chronic lymphocytic leukemia (CLL): clinicobiologic implications and pharmaco-economic evaluation at the beginning of the kinase-targeted treatment era	Collaborator	128.855,00	https://www.salute.gov.it
Fondazione Cariplo	UPO - Dip Medicina Traslazionale	2013	Decyphering the molecular basis of splenic marginal zone lymphoma by whole exome sequencing and functional genomics	Coordinator	170.000,00	https://www.fondazionecariplo.it/it/bandi/Bandi.html
Italian Ministry of Health	UPO - Dip Medicina Traslazionale	2013	Identificazione dei fattori biologici predittivi dipendenti o indipendenti dal trattamento responsabili della chemio resistenza e sopravvivenza in un trial clinico di fase III in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B ad elevato rischio (DLCL04)	Collaborator	125.500,00	https://www.salute.gov.it
Italian Ministry of Health	UPO - Dip Medicina Traslazionale	2011	Identification and validation of biological outcome predictors in mantle cell lymphoma	Collaborator	87.500,00	https://www.salute.gov.it
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro	UPO - Dip Medicina Traslazionale	2010	Genetics-driven targeted management of lymphoid malignancies	Collaborator	1.817.980,00	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: GENTILE

First Name: MASSIMO

Last name at birth:

Gender: M

Title: He will provide comprehensively characterized CLL samples; his lab will be involved in VLA-4 expression/activation

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Cosenza

Nationality: Italiana

Date of birth: 27/12/1974

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

Scopus Author Id:7101638338

ORCID ID:0000-0002-5256-0726

RESEARCH ID:R-3270-2016

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Cosenza

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hematology Unit

Street: UOC Ematologia AO Cosenza Viale della Repubblica snc

Postcode / Cedex: 87100

Town: Cosenza

Phone:+393428877548

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University La Sapienza of Rome	Specialization / Specializzazione	Hematology	1999	2003
University of Perugia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1992	1999

Personal Statement:

Worldwide recognized clinical researcher in the field of CLL/lymphoma. He will be in charge for the recruitment and collection of comprehensively characterized CLL samples, including functional studies on VLA-4 expression/activation. His expertise will be central for the scientific discussion of the obtained 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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliera di Cosenza	Hematology Unit	Cosenza	Director of Hematology Unit	2019	2022
Azienda Ospedaliera di Cosenza	Hematology Unit	Cosenza	Responsible UOS Day Hospital/PAC e studi sperimentali	2017	2019
Azienda Ospedaliera di Cosenza	Hematology Unit / CLL group	Cosenza	Responsible for chemotherapy and follow-up treatment of patients with lymphoproliferative diseases	2005	2017
University La Sapienza of Rome	Hematology Unit / CLL group	Rome	PhD student	2003	2005
University La Sapienza of Rome	Hematology Unit /CLL group	Rome	Resident in Hematology	1999	2003

Other awards and honors

Winner of the prize awarded by the National Academy of Medicine (Hematology section), 2016

Member of Scientific Commission on:

-Indolent non-follicular lymphomas, Italian Lymphoma Foundation (FIL) (2014-2016)

-Lymphomas in the elderly of FIL (2016-2017)

-Aggressive Lymphomas of FIL (2017-2018)

-Patients ineligible for transplantation of the GIMEMA Multiple Myeloma since 2018

Elected member of:

-GIMEMA Working Party on lymphoproliferative diseases since 2021

-EMN working group Italy since 2022.

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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Palumbo

First Name: Giuseppe Alberto Maria

Last name at birth:

Gender: M

Title: He will provide comprehensively characterized CLL samples; his lab will be involved in VLA-4 expression/activation

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Catania

Nationality: Italiana

Date of birth: 02/05/1965

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

Scopus Author Id:55635724900

ORCID ID:0000-0003-1859-6319

RESEARCH ID:na

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Catania

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia"

Street: Via S. Sofia 78

Postcode / Cedex: 95123

Town: Catania

Phone:+393283423820

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Italy	PhD	Experimental Hematology & Pathology	2000	2002
University of Catania, Italy	Specialization / Specializzazione	Hematology	1993	1996
University of Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Allergy and Clinical Immunology	1990	1992
Universtity of Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1983	1989

Personal Statement:

Worldwide recognized clinical researcher in the field of CLL/lymphoma. He will be in charge for the recruitment and collection of comprehensively characterized CLL samples, including functional studies on VLA-4 expression/activation. His expertise will be central for the scientific discussion of the obtained 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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Catania, Italy	Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F.Ingrassia" - Hematology	Catania, Italy	Associate Professor	2018	2022
AOU Policlinico - V.Emanuele	UO of Hematology	Catania, Italy	MD	1998	2017
Hadassah Hospital	Department of Hematology	Jerusalem, Israel	Visiting Scientist	1996	1996
University of Catania	Hematology	Catania, Italy	Resident	1993	1996
DNAX Research Institute of Molecular and Cellular Biology	Human Immunology Dept	Palo Alto, CA, USA	Visiting Scientist	1992	1992
Aeronautica Militare Italiana	Linate Airport	Milan, Italy	Medical Lieutenant	1991	1991

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
European Union and MIUR	University of Catania	2022	Sviluppo di micro e nanotecnologie per la predittività, la diagnosi, la terapia e i trattamenti rigenerativi delle alterazioni patologiche dell'osso e osteoarticolari	Collaborator	50.000,00	na
European Union and Regione Sicilia	University of Catania	2020	OMICS per l'Oncologia Innovativa	Collaborator	108.415,00	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Ladetto

First Name: Marco

Last name at birth:

Gender: M

Title: He will provide comprehensively characterized CLL samples, and contribute to genetic analyses

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: TORINO

Date of birth: 07/02/1968

Official H index (Scopus or Web of Science): 52.0

Scopus Author Id:6603954612

ORCID ID:0000-0002-8283-2681

RESEARCH ID:AAA-5546-2022

Contact address

Current organisation name: Università del Piemonte Orientale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Medicina Traslationale

Street: via Venezia 16

Postcode / Cedex: 10090

Town: Alessandria

Phone:+393396101735

Phone 2: 0131 206262

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Torino, Italy	Specialization / Specializzazione	Hematology	1994	1997
University of Torino, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1986	1992

Personal Statement:

Marco Ladetto is a worldwide recognized clinical researcher in the field of leukemia and lymphoma; he will make available for the project samples of CLL and the related clinical data and will participate in the molecular characterization of the samples.

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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione Italiana Linfomi (FIL)	na	Alessandria, Italy	Vice President and President Elect	2022	2022
Università del Piemonte Orientale	Department of Traslational Medicine	Vercelli, Novara, Alessandria, Italy	Associate Professor	2019	2022
AO SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo	SC/SCDU Ematologia	Alessandria, Italy	Director of Hematology Division	2014	2022
Università di Torino and AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	SCDU Ematologia/ Dipartimento di Biotecnologie molecolari e Scienze per la Salute	Torino Italy	Assistant Professor and visiting Physician	1999	2019
Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School	Department of Adult Oncology	Boston, MA, USA	Research Fellow	1998	1999
Università di Torino	SCDU Ematologia	Torino Italy	Post doctoral fellow	1994	1997
Italian Military Police Force (Arma dei Carabinieri)	Caserma Cernaia	Torino Italy	Medical Officer (as Military Service)	1993	1993
Università di Torino	SCDU Ematologia	Torino Italy	Internship	1990	1992

Other awards and honors

Member of:

- The Guidelines Committee of the European Society of Haematology since 2018
- Executive Board of Euro-MRD (2016-2021)
- European Mantle Cell Lymphoma Network since 2010
- FIL executive board since 2017

Section Editor for the Hematological Malignancies-Lymphoma Section of the ESMO Clinical Guidelines (2013-2018)

Responsible of the Biological Studies Committee from Fondazione Italiana Linfomi (2013-2017)

Coordinator of the Education Program for Hematologic Malignancies of ESMO since 2019

Grant						
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 (AIRC)	Università degli Studi di Torino, Torino, Italy	2018	Understanding the mechanisms of transformation and hidden resistance of incurable haematological malignancies	Coordinator	155.000,00	https://www.airc.it/
Ministero della Salute	Università degli Studi di Torino, Torino, Italy	2009	Identification and validation of biological outcome predictors in mantle cell lymphoma	Collaborator	87.500,00	https://www.salute.gov.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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero Italiano dell'Università e della Ricerca (MIUR)	Università degli Studi di Torino, Torino, Italy	2009	Meccanismi TP53-dipendenti E TP53-indipendenti di Chemorefrattarietà e Progressione nelle Sindromi Linfoproliferative B Indolenti	Coordinator	201.918,00	https://prin.mur.gov.it/
Ministero della Salute	Università degli Studi di Torino, Torino, Italy	2008	Identificazione e validazione di endpoint surrogati di sopravvivenza nei linfomi maligni; il ruolo dell'immagine funzionale mediante FDG/PET e della malattia minima residua	Collaborator	50.000,00	https://www.salute.gov.it
Ministero Italiano dell'Università e della Ricerca (MIUR), Roma, Italy	Università degli Studi di Torino, Torino, Italy	2005	Cellule Emopoietiche Geneticamente Modificate per la Terapia dei Tumori	Collaborator	42.858,00	https://prin.mur.gov.it/
International Myeloma Foundation, USA	Università di Torino and AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	2004	The role of cyclooxygenase-2(COX2) in Multiple Myeloma	Coordinator	47.470,00	https://www.myeloma.org/



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Tissino

First Name: Erika

Last name at birth:

Gender: F

Title: Biotechnologist with molecular/cellular biology skills; she will work on all the activities of the project

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Pordenone

Date of birth: 22/09/1985

Official H index (Scopus or Web of Science): 13.0

Scopus Author Id:35732539100

ORCID ID:0000-0001-6093-1649

RESEARCH ID:AAC-2404-2020

Contact address

Current organisation name: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit

Street: Via Franco Gallini 2

Postcode / Cedex: 33081

Town: Aviano

Phone:+393336612309

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Udine	PhD	Biomedical Science and Biotechnology	2011	2014
Università degli Studi di Trieste	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical Biotechnology curricula Molecular Medicine	2007	2010
Università degli studi di Trieste	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Medical Biotechnology	2004	2007

Personal Statement:

Erika Tissino is a PhD with 11 years' experience in the onco-hematology field. As a young and motivated scientist, she developed multidisciplinary skills in molecular/cellular biology, flow cytometry, and a consolidated scientific background. She will work on all the activities of the project, including the planning and execution of experiments, data analysis and review.

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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Researcher	2019	2022
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Fellow 3rd level	2017	2019
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Fellow 2nd level	2014	2017
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Fellow 1st level	2010	2014

Other awards and honors

Award for Abstract Achievement (500 USD) and Oral presentation at 61st ASH Annual Meeting and Exposition (2019)
 Poster with pitch presentation and travel grant (500 EUR) for the 22nd EHA Congress (2017)
 Oral presentation and travel grant (750 CHF) for the 14-International Conference on Malignant Lymphoma (2017)
 Oral presentation and travel grant (300 EUR) for XIV Congresso Nazionale SIES (2016)
 Poster presentation and travel grant (500 EUR) for the 18th EHA Congress (2013)

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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Bittolo

First Name: Tamara

Last name at birth:

Gender: F

Title: Biotechnologist with molecular/cellular biology skills; she will work on the molecular assays of Aim2

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Motta di Livenza

Date of birth: 06/04/1985

Official H index (Scopus or Web of Science): 11.0

Scopus Author Id:56364239500

ORCID ID:0000-0003-3674-4362

RESEARCH ID:AAC-3114-2020

Contact address

Current organisation name: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit

Street: via Franco Gallini 2

Postcode / Cedex: 33081

Town: Aviano

Phone:+393492621891

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Trieste	PhD	Neurobiology	2010	2013
Università degli Studi di Trieste	Master's Degree / Laurea Magistrale	Neurobiology	2007	2010
Università degli Studi di Trieste	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Neurobiology	2004	2007

Personal Statement:

Tamara Bittolo is a PhD and young Researcher with 7 years' experience in the onco-hematology field. She has multidisciplinary skills in molecular/cellular biology and flow cytometry. She will follow all the activities of the project, with a particular focus on the molecular assays described in Aim 2, and she will contribute to data analysis.

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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Researcher	2019	2022
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Fellow 2nd level	2017	2019
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, IRCCS	Clinical and Experimental Onco-Hematology Unit, Translational Research Department	Aviano, Italy	Fellow 1st level	2014	2017
Università degli Studi di Trieste	Cellular and Molecular Neuroanatomy Unit, Life Science Department	Trieste, Italy	PhD Student	2011	2013
Università degli Studi di Trieste	Cellular and Molecular Neuroanatomy Unit, Life Science Department	Trieste, Italy	Fellow	2010	2010

Other awards and honors

First Award for Poster Telethon (1000 EUR) "Pharmacological approaches to restore BDNF levels in cellular and animal models of the Rett Syndrome" XVI Telethon Convention (2011);

Oral presentation of "Mutations at 3' Untranslated Region (3'UTR) of NOTCH1 Are Associated with Low CD20 Expression Levels in Chronic Lymphocytic Leukemia" for the 58th ASH (Annual Meeting and Exposition) (2016)

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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

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

Last Name: ZIMBO

First Name: ANNA MARIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Young researcher to be recruited at the SSN Unit located in Cosenza. She will strengthen the laboratory activities in the context of UO2, focusing in particular on the characterization of CLL cases and in the functional evaluation of VLA-4 activation state

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Cosenza

Nationality: Italiana

Date of birth: 06/01/1995

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

Scopus Author Id:na

ORCID ID:0000-0002-8334-0005

RESEARCH ID:na

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Cosenza

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hematology Unit

Street: Viale Europa - Località Germaneto

Postcode / Cedex: 88100

Town: Catanzaro

Phone:+393488666894

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University "Magna Graecia"of Catanzaro	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical, Veterinary and Pharmaceutical Biotechnologies	2018	2021
University "Magna Graecia"of Catanzaro	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnologies	2013	2018

Personal Statement:

Anna Maria Zimbo is a young researcher to be recruited at the SSN Unit located in Cosenza. She will strengthen the laboratory activities in the context of UO2, focusing in particular on the characterization of CLL cases and in the functional evaluation of VLA-4 activation state.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University "Magna Graecia"of Catanzaro	Immunology	Catanzaro	PhD student	2021	2022

Other awards and honors

Sent date: 07/07/2022 10.15



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Best presentation thesis award, A.A. 2019/2020. Tesi sperimentale dal titolo "Caratterizzazione strutturale di target coinvolti nell'infezione da SARS-CoV-2 e identificazione di potenziali ligandi"

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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

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

Last Name: Giallongo

First Name: Sebastiano

Last name at birth:

Gender: M

Title: Young researcher to be recruited at the UO3 located in Catania; he will strengthen the laboratory activities, focusing in particular on the characterization of CLL cases and in the functional evaluation of VLA-4 activation state

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Avola

Nationality: Italiana

Date of birth: 02/09/1994

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

Scopus Author Id:57209296169

ORCID ID:0000-0002-5047-7515

RESEARCH ID:AAO-2531-2020

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Catania

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia"

Street: Via Santa Sofia 78

Postcode / Cedex: 95123

Town: Catania

Phone:+393466053931

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Masaryk University, Brno, Czech Republic	PhD	Biomedical sciences- Biochemistry and Molecular Biology	2019	2022
Università Degli Studi di Catania, Catania, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biomolecular Chemistry	2016	2018
Università Degli Studi di Catania, Catania, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Chemistry	2013	2016

Personal Statement:

Sebastiano Giallongo is a young researcher to be recruited at the UO3 located in Catania where he is attending as a volunteer. He will strengthen the laboratory activities in the context of UO3, focusing in particular on the characterization of CLL cases and in the functional evaluation of VLA-4 activation state.

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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
FNUSA-ICRC	Epigenetics, Metabolism and aging	Brno, Czech Republic	PhD student	2018	2022
Masaryk University	-	Brno, Czech Republic	PhD student	2019	2022

Other awards and honors

Best oral presentation: International PhD conference. Masaryk University, Brno, November 2021.

Erasmus+ for internship. April 2018.

Merit's scholarship, University of Catania. October 2016

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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Zucchetto Antonella	PQR309 is a novel dual PI3K/mTOR inhibitor with preclinical antitumor activity in lymphomas as a single agent and in combination therapy	Article	120-129	24	2018	10.1158/1078-0432.CCR-17-1041	29066507	19	O
Zucchetto Antonella	Multiple myeloma: New surface antigens for the characterization of plasma cells in the era of novel agents	Article	81-90	90	2016	10.1002/cyto.b.21279	26287276	37	O
Zucchetto Antonella	NOTCH1 mutations identify a chronic lymphocytic leukemia patient subset with worse prognosis in the setting of a rituximab-based induction and consolidation treatment	Article	1765-1774	93	2014	10.1007/s00277-014-2117-x	24923451	23	O
Zucchetto Antonella	Ibrutinib-naïve chronic lymphocytic leukemia lacks Bruton tyrosine kinase mutations associated with treatment resistance	Letter with Data	3831-3832	124	2014	10.1182/blood-2014-08-592725	25498455	18	O
Zucchetto Antonella	The CD49d/CD29 complex is physically and functionally associated with CD38 in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells	Article	1301-1312	26	2012	10.1038/leu.2011.369	22289918	35	F
Gaidano Gianluca	Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): And randomised, phase 3, open-label, multicentre study	Article	27-38	17	2016	10.1016/S1470-2045(15)00464-7	26671818	428	O
Gaidano Gianluca	Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma	Article	516-532	27	2015	10.1016/j.ccell.2015.03.006	25873174	229	O
Gaidano Gianluca	Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia	Article	2425-2437	373	2015	10.1056/NEJMoa1509388	26639149	753	O
Gaidano Gianluca	Genetics of Follicular Lymphoma Transformation	Article	130-140	6	2014	10.1016/j.celrep.2013.12.027	24388756	317	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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Gaidano Gianluca	Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia	Article	1403-1412	121	2013	10.1182/blood-2012-09-458265	23243274	303	L
GENTILE MASSIMO	COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus	Article	2354-2363	34	2020	10.1038/s41375-020-0959-x	32647324	79	O
GENTILE MASSIMO	Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study	Article	e737-e745	7	2020	10.1016/S2352-3026(20)30251-9	32798473	176	O
GENTILE MASSIMO	Validation of the CLL-IPI and comparison with the MDACC prognostic index in newly diagnosed patients	Letter with Data	2093-2095	128	2016	10.1182/blood-2016-07-728261	27549308	35	F
GENTILE MASSIMO	Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabinecytosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia	Review	1921-1924	126	2015	10.1182/blood-2015-05-647925	26276669	115	O
GENTILE MASSIMO	Small nucleolar RNAs as new biomarkers in chronic lymphocytic leukemia	Article	na	6	2013	10.1186/1755-8794-6-27	24004562	52	O
Palumbo Giuseppe Alberto Maria	Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib, melphalan, prednisone, with or without bortezomib, lenalidomide, dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study	Article	e456-e468	7	2020	10.1016/S2352-3026(20)30099-5	32359506	82	O
Palumbo Giuseppe Alberto Maria	Mechanisms Underlying the Anti-inflammatory and Immunosuppressive Activity of Ruxolitinib	Review	na	9	2019	10.3389/fonc.2019.01186	31788449	76	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Palumbo Giuseppe Alberto Maria	Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial	Article	e127-e136	4	2017	10.1016/S2352-3026(17)30012-1	28162984	77	O
Palumbo Giuseppe Alberto Maria	Circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical outcome in Hodgkin Lymphoma patients treated up-front with a risk-adapted strategy	Article	689-700	168	2015	10.1111/bjh.13198	25376846	48	O
Palumbo Giuseppe Alberto Maria	Nuclear translocation of Heme oxygenase-1 confers resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia cells	Article	2765-2770	19	2013	10.2174/1381612811319150012	23092325	48	O
Ladetto Marco	Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Article	v83-v90	27	2016	10.1093/annonc/mdw400	27664263	125	L
Ladetto Marco	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Article	vii78-vii82	26	2015	10.1093/annonc/mdv304	26314773	358	L
Ladetto Marco	Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Article	iii70-iii75	25	2014	10.1093/annonc/mdu181	25185243	137	L
Ladetto Marco	Next-generation sequencing and real-time quantitative PCR for minimal residual disease detection in B-cell disorders	Article	1299-1307	28	2014	10.1038/leu.2013.375	24342950	181	F
Ladetto Marco	Esmo consensus conferences: Guidelines on malignant lymphoma. Part 2: Marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma	Article	857-877	24	2013	10.1093/annonc/mds643	23425945	174	O
Tissino Erika	Functional and clinical relevance of VLA-4 (CD49d/CD29) in ibrutinib-treated chronic lymphocytic leukemia	Article	681-697	215	2018	10.1084/jem.20171288	29301866	24	F
Tissino Erika	CD49d prevails over the novel recurrent mutations as independent prognosticator of overall survival in chronic lymphocytic leukemia	Article	2011-2018	30	2016	10.1038/leu.2016.88	27109509	15	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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Tissino Erika	The enzymatic activities of CD38 enhance CLL growth and trafficking: Implications for therapeutic targeting	Article	356-368	29	2015	10.1038/leu.2014.207	24990614	23	O
Tissino Erika	Microenvironmental Interactions in Chronic Lymphocytic Leukemia: The Master Role of CD49d	Review	168-176	51	2014	10.1053/j.seminhematol.2014.05.002	25048781	20	O
Tissino Erika	CD49d is overexpressed by trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells: Evidence for a methylation-dependent regulation mechanism	Article	3317-3321	122	2013	10.1182/blood-2013-06-507335	24068493	27	O
Bittolo Tamara	IGLV3-21*01 is an inherited risk factor for CLL through the acquisition of a single-point mutation enabling autonomous BCR signaling	Article	4320-4327	117	2020	10.1073/pnas.1913810117	32047037	17	O
Bittolo Tamara	NOTCH1-mutated chronic lymphocytic leukemia cells are characterized by a MYC-related overexpression of nucleophosmin 1 and ribosome-associated components	Article	2407-2415	31	2017	10.1038/leu.2017.90	28321119	23	O
Bittolo Tamara	Venetoclax: Bcl-2 inhibition for the treatment of chronic lymphocytic leukemia	Article	249-260	52	2016	10.1358/dot.2016.52.4.2470954	27252989	21	O
Bittolo Tamara	Clinical significance of bax/bcl-2 ratio in chronic lymphocytic leukemia	Article	77-85	101	2016	10.3324/haematol.2015.131854	26565002	31	O
Bittolo Tamara	Pharmacological treatment with mirtazapine rescues cortical atrophy and respiratory deficits in MeCP2 null mice	Article	na	6	2016	10.1038/srep19796	26806603	36	F
ZIMBO ANNA MARIA	Unmutated IGHV1-69 CLL Clone Displays a Distinct Gene Expression Profile by a Comparative qRT-PCR Assay	Article	na	10	2022	10.3390/biomedicines10030604	35327406	0	O
Giallongo Sebastiano	Nociceptin/orphanin FQ opioid receptor (NOP) selective ligand MCOPPB links anxiolytic and senolytic effects	Article	463-483	44	2022	10.1007/s11357-021-00487-y	34820764	1	O
Giallongo Sebastiano	Mild exacerbation of obesity- and age-dependent liver disease progression by senolytic cocktail dasatinib + quercetin	Article	na	19	2021	10.1186/s12964-021-00731-0	33832488	8	O
Giallongo Sebastiano	Loss of macroH2A1 decreases mitochondrial metabolism and reduces the aggressiveness of uveal melanoma cells	Article	9745-9760	12	2020	10.18632/aging.103241	32401230	6	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Giallongo Sebastiano	Loss of histone macroH2A1 in hepatocellular carcinoma cells promotes paracrine-mediated chemoresistance and CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells activation	Article	910-924	10	2020	10.7150/thno.35045	31903159	11	O
Giallongo Sebastiano	Macro histone variants: Emerging rheostats of gastrointestinal cancers	Review	na	11	2019	10.3390/cancers11050676	31096699	4	F

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



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

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"/>
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"/>



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

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?



The Ministry of Health occasionally could contacts 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?



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

In chronic lymphocytic leukemia (CLL), VLA-4 integrin-mediated CLL cell adhesion is enhanced by B-cell receptor (BCR)-derived signals, only in part impaired by the BCR inhibitor ibrutinib. Although recent data show that CLL is driven by BCR-derived autonomous signalling, its effect on VLA-4 activation is not known. In large CLL cohorts, we will investigate the constitutive VLA-4 activation and correlate these data with specific clinical-biological features (Aim 1); the trajectories driven by constitutive VLA-4 activation in CLL cells will be then defined by genetic/epigenetic multi-omics and validated in murine cells expressing BCR with different autonomous activity (Aim 2); the impact of ibrutinib on VLA-4 activation will be tested in patients from a prospective clinical trial, and in in-vivo murine CLL models (Aim 3). Understanding the mechanisms of VLA-4 activation in CLL will contribute to a better treatment tailoring preventing/delaying disease progression under ibrutinib.

Background / State of the art


In CLL, CD49d, the alpha chain of the integrin heterodimer CD49d/CD29 (VLA-4), is a strong negative prognosticator/predictor and key player of CLL microenvironmental interactions influencing CLL cell survival and therapy resistance (1-5). Adhesive properties of VLA-4 can be activated by BCR-mediated inside-out mechanisms that increase the capability of VLA-4 to interact with its ligands (6).

The BCR, as a major growth-promoting factor in CLL pathogenesis, has features which may influence CLL development and aggressiveness, such as IG heavy variable (IGHV) mutational status, expression of stereotyped BCRs and cell-autonomous activity (7-9). Lately, therapeutic agents targeting BCR pathway components, including the BTK inhibitor ibrutinib, have become a mainstay in the treatment of CLL (10-11). In this context, however, VLA-4 still remains activated via BCR signals that bypass BTK inhibition, potentially resulting in retention of VLA-4-expressing CLL cells in tissue sites. Consistent with this possibility, CD49d-expressing CLL patients experience lower nodal responses to ibrutinib, with consequently shorter progression free survival compared to CD49d-negative cases (12-15).

The recent functional data demonstrating an important role for autonomous BCR signalling in driving CLL raise the possibility of an interplay between autonomous BCR signalling and VLA-4 activation (7-9). Understanding this interplay is therefore central in the light of the recent therapeutic strategies.

Description and distribution of activities of each operating unit

All the components of the research team will work in close contact to achieve the goals of the project, sharing their expertise in the CLL translational research. In particular, the PI Unit has solid expertise in the field of CLL both at the molecular and

 <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-2022-12375673</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: GATTEI VALTER</p>

cellular level for the study of VLA-4 integrin and BCR. The deep knowledge on the integrin function and its involvement in the tumor microenvironment of the collaborating units, will be complementary to the PI's activities and will allow the achievement of successful results for the project. All the Units involved in the project will be operative in the recruitment of CLL patients and to provide a comprehensive clinical and genetic characterization of the cases. A flow cytometry facility is available in all the four Units and will provide a complete immunophenotypical characterization of CLL cases including evaluation of the VLA-4 expression/activation. Unit 4 (University of Eastern Piedmont) will put into the project the long-lasting experience in genetic characterization of CLL/lymphomas and the Unit will make available for the project a 133-gene NGS panel already applied for other lymphoproliferative disorders. In addition, Units 1 and 4 will provide already biobanked consecutive CLL samples from the enrollment of patients in the ibrutinib trial (NCT02827617).

Moreover, the proposal will allow to involve young researchers specifically dedicated to the project to be allocated in the Units located in the South part of Italy (a SSN Unit located in Cosenza and a University Unit located in Catania), to strengthen the laboratory activities in the context of their respective Units. Both researchers will be located in the flow cytometry laboratories of the Cosenza and Catania Units to contribute in the characterization of CLL cases and in the functional evaluation of the VLA-4 activation state; in this latter activity the young researchers will be instructed by the PI's Unit laboratory and stages will be planned for them to learn the basis of functional flow cytometry in the evaluation of VLA-4 activation state. The research groups, with both expert and young researchers enthusiastic in successfully undertaking the project, will meet frequently at fixed intervals to better address future objectives and to discuss any issues that may arise. Finally, thanks to the fruitful collaborations built up over the years with the research groups of Tanja Nicole Hartmann (University Medical Center Freiburg), Hassan Jumaa (Institute of Immunology, University Hospital Ulm) and Dimitar G Efremov (ICGEB, Trieste, Italy) the cytofluorimetric knowledge applied to the study of integrin, and manipulation of the cellular model to study BCR autonomous signaling have become part of Unit 1 consolidated skills. Moreover, the part of the proposal dedicated to in-vivo murine models will be developed in collaboration with the animal facilities of Freiburg and/or ICGEB in Trieste in the context of the collaboration with Tanja N Hartmann and Dimitar G Efremov (see also section 5.5: Description of the complementarity and synergy of secondary collaborator researchers).

5.4 Specific Aims and Experimental Design


Specific aim 1

Constitutive VLA-4 activation status in CLL: evaluation and clinical-biological characterization of CLL

The activities of this Aim are assured by a long lasting collaboration of Units of the research team that will allow to characterize and evaluate a large CLL cohort (about 1,500-2,000 patients) as specified below.

1.1- Evaluation of constitutive VLA-4 activation status in CLL. This aim will assess the frequency of cases characterized by VLA-4 constitutive activation and will analyse the presence of VLA-4 soluble ligands in autologous plasma of CLL samples. The activities within this Aim will take advantage of an original assay developed to investigate the activation state of VLA-4 in fresh peripheral blood (PB) CLL samples; evaluation of the concentration in plasma of specific VLA-4 ligands (e.g. soluble-VCAM1 and Fibronectin) will be also performed. These activities are supported by solid preliminary data (see the Preliminary Data Picture attached to this proposal overall indicating that the conformation sensitive anti-CD29 mAb HUTS-21 binds activated VLA-4 on CLL cell surface), in detail:

- i) Panel A. Immunophenotypic analysis of 200 CLL using anti-CD29 mAb HUTS-21 shows that CD29, (the integrin beta1 chain) is expressed in an activated form (cut-off 20%) in about 35% of CD49d-pos CLL. Representative histogram plot overlays show HUTS-21 expression in representative HUTS-21 positive (left plot) and HUTS-21 negative CLL (right plot).
- ii) Panel B. HUTS-21 mAbs bind to activated CD29 only in the presence of integrin ligands present in plasma, as evidenced by a significant decrease of the HUTS-21 mean fluorescence intensity (MFI) after plasma depletion from whole blood samples.
- iii) Panel C. HUTS-21 mAbs do not bind to thawed cells from CD49d- and CD49d+ CLL samples; addition of autologous plasma and of the VLA-4 ligands soluble (s)VCAM-1 or fibronectin (FN) restores HUTS-21 binding in thawed cells 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-2022-12375673</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: GATTEI VALTER</p>

CD49d+ samples.

iv) Panel D. Addition of anti-CD49d (HP1/2) blocking mAbs in thawed cells from CD49d+ CLL samples, impairs HUTS-21 binding in the presence of plasma, sVCAM-1 and FN.

v) Panel E. Higher amounts of sVCAM-1 are present in plasma samples from CD49d+ compared to CD49d- CLL samples (n=123).

1.2 - Clinical and biological characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation

1.2.1 Clinical characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation - The following clinical information related to CLL patients expressing or not expressing constitutively activated VLA-4 will be extracted from the clinical records: age, gender, indication for therapy according to NCI-iwCLL guidelines, Rai/Binet staging at diagnosis, dates of first therapy, types of therapy, progression after first line therapy, second line therapy, last follow-up and/or death.

1.2.2 Biological characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation - CLL cases expressing VLA-4 with or without a constitutive activation will be characterized for the presence of several features, including: i) cytogenetic analysis including tris12 associated with CD49d upregulation (16); ii) IGHV gene mutational status (this part will be further developed in the context of Aim 2, see below); iii) mutational status of a panel of driver genes: a panel of 133 recurrently mutated driver genes in CLL and lymphomas will be analysed by NGS; the panel includes genes known to be associated with VLA-4 upregulation and/or BCR activity such as NOTCH1, NFKBIE and XPO1 (17) (the 133 gene NGS panel has been already setup and is available for the research team; see Preliminary Data Picture, panel F; the gene panel includes coding exons plus splice sites and non-coding regions targeted by aberrant mutations; the target region: 320,126 bp.; at least 2,000X coverage in about 90% of sequences, according to explorative experiments) (18-20). Paired germline genomic DNA from T cells will be used to confirm the somatic origin of mutations and to filter out sequencing noises.

Specific aim 2

Functional characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation status

2.1 - Bulk functional characterization

In this aim we will investigate the signatures that regulate VLA-4 expression/activation within the pathological clones. Specifically, we will use complementary bulk technologies to probe which pathways contribute to the VLA-4 plastic expression and activation. We will integrate the genotypic data obtained by the NGS panel from Aim 1 with phenotypic data at different layers of regulation: gene expression (RNAseq), chromatin accessibility (ATAC-seq) and epigenetic regulation (RRBS-seq).

2.2 - Single cell functional characterization

This aim will be dedicated to the validation of specific mechanisms of regulation of VLA-4 expression/activation CD49d, as identified in Aims 1 and 2.1 moving from bulk experiments to single-cell analysis using multi-omic joint assays. In particular, the project will make available the combined analysis at the single cell level of VLA-4 expression/activation with expression of specific RNA signatures by RNAseq; these analyses will provide information linking the specific functional phenotype (i.e VLA-4 expression/activation) with a transcriptional intratumoral heterogeneity.

2.3 - Correlation of constitutive VLA-4 activation status with the BCR features in CLL

This aim will address the hypothesis that constitutive VLA-4 activation derives from BCR autonomous signalling through the evaluation of:

2.3.1 - BCR characteristics, i.e. IGHV mutational status and BCR stereotypes in CLL samples from Aim 1 and correlation with the constitutive levels of VLA-4 activation as evaluated in primary CLL samples.

2.3.2 - Transfection and expression of human CLL-derived BCRs associated with different levels of constitutive VLA-4 activation in the inducible cell line model of BCR-KO murine B cells (murine Triple-KO, TKO cells, generated in the context of collaboration with Hassan Jumaa, Institute of Immunology, University Hospital Ulm) (7-9).



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

The murine triple knockout (TKO) cell line model (7) is a suitable model to study the effects of the BCR autonomous signalling on VLA-4 constitutive activation according to the following preliminary data (see the Preliminary Data Picture attached to this proposal):

- i) Panel G. VLA-4 subunits CD29 and CD49d are highly expressed by TKO murine B cells;
- ii) Panel H. autonomous Ca⁺⁺ influx can be observed in the 4-hydroxy tamoxifen (4-OHT) inducible murine TKO cells expressing a CLL-derived BCR with autonomous signalling capacity (subset#2 BCR), but not in TKO cells expressing a normal B cell-derived BCR (healthy donor BCR; left plots). Anti-IgM stimulation induces Ca⁺⁺ influx in both TKO models (right plots).
- iii) Panel I. The autonomous Ca⁺⁺ influx characterizing the subset#2 BCR TKO cells is paralleled by a constitutive VLA-4 activation, as evidenced by a high affinity state of the VLA-4 integrin upon 4-OHT induction. On the contrary, TKO cells expressing healthy donor BCR maintain a low affinity state of VLA-4 upon 4-OHT induction. Anti-IgM stimulation and Mn⁺⁺ addition induce VLA-4 activation in both models (positive controls).

2.3.3 - Involvement of BCR autonomous signalling in constitutive VLA-4 activation by testing in-vitro CLL cells from E μ -TCL1 mice expressing transgenic BCRs with different autonomous signalling activity. To this aim, we will take advantage of E μ -TCL1-derived murine CLL cells already available through collaboration with Dimitar G Efremov, ICGEB, Trieste (see Preliminary Data Picture, Panel J, showing autonomous Ca⁺⁺ influx in TKO B cells transfected with murine BCR with high autonomous activity) (8).

Specific aim 3

In-vivo modulation of constitutive VLA-4 activation and clinical correlations

This Aim will be articulated in the following tasks:


3.1 In-vivo modulation of constitutive VLA-4 activation upon ibrutinib treatment: results from an observational prospective clinical trial. We will take advantage of CLL samples collected at different time-points from a clinical trial using the BTK inhibitor ibrutinib as single agent (NCT02827617). The constitutive VLA-4 activation will be studied over time and will be correlated to the cell signalling activities, adhesive properties and responses to treatment. In this context, preliminary experiments indicate that the constitutive VLA-4 activation is impaired by in-vivo ibrutinib treatment, as observed in CLL cells collected at pre-treatment and at day 7, 30 and 90 from 7 patients upon IB (see Preliminary Data Picture, Panel K).

3.2 Impact of VLA-4 expression/activation on response to ibrutinib treatment in murine E μ -TCL1 CLL models with different BCR-mediated autonomous signalling. In this context, we will investigate the sensitivity to ibrutinib exposure in-vivo of CLL models with different BCR-mediated autonomous signalling and/or different constitutive VLA-4 activation (8); specific experiments will be devoted to knockdown CD49d expression (CD49d-KO cells) by CRISPR/Cas9 editing (21) in murine CLL cells with high autonomous BCR activity and investigate whether adoptively transferred CD49d-KO CLL cells are more sensitive to ibrutinib treatment in-vivo compared to CD49d wild type CLL cells.

The part of the proposal dedicated to in-vivo murine models will be developed in collaboration with the animal facilities of Freiburg and/or ICGEB in Trieste (collaboration with Tanja N Hartmann, University of Freiburg, Germany and Dimitar G Efremov, ICGEB, Trieste, Italy).

Experimental design aim 1

VLA-4 activation will be investigated by multiparametric flow cytometry using the conformational sensitive anti-CD29 HUTS-21 mAb on fresh CLL cells from patients (whole blood). The panel of antibodies will allow a comprehensive CLL characterization including molecules involved in BCR signaling (IgM, IgD, CD19, CD22, CD79b, CD305/LAIR1, CD307b/FCLR2, FCmR), adhesion/homing (CD184/CXCR4, CD49d, CD29, CD49e, CD11a, CD18, ITGB7, CD38), B cell markers (CD20, CD200, CD23, CD5), B-T cell interactions (CD275/ICOS-L, CD274/PD-L1, CD80/B7-1, CD86/B7-2).

 <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-2022-12375673</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: GATTEI VALTER</p>

Plasma samples will be collected from both CD49d- and CD49d+ cases and from cases displaying different levels of VLA-4 activation to quantify sVCAM-1 by ELISA assays. The amount of sVCAM-1 will be correlated to CD49d expression and to the level of constitutively activated VLA-4.

Clinical variables to collect include age, gender, Rai/Binet stages, FISH data, IGHV gene mutations, dates of treatment, progression, death.

Liquid nitrogen cryopreserved aliquots from the same cases will be used for genomic characterization. At least 30-40 samples from CD49d+ cases with different levels of VLA-4 activation will be thawed, and both viable CLL cells and T cells will be FACS-sorted as source of tumor genomic DNA and germline genomic DNA, respectively. All DNAs will be analysed by for a panel of CLL recurrently mutated genes, as detailed above. Concomitant extraction of RNA, to be used in Aim 2, will be also performed.

Experimental design aim 2

2.1 - RNA samples will be collected from CLL samples as described in Aim 1 (at least 30-40 CD49d+ cases with different levels of VLA-4 activation). An RNA-seq stranded protocol will be used to retain strand-specific gene information at a higher discrimination power. Sequencing will be targeted to achieve 20-40 million reads/sample.

Assay for Transposase-Accessible Chromatin sequencing (ATAC-seq) and Reduced-representation bisulfite sequencing (RRBS-Seq) will be done on matched DNA samples from Aim 1. For the ATAC-seq assay, a de-novo cell purification will be performed from matched samples subjected to ad-hoc transposase reactions.

2.2 - CD49d+ cases with different levels of VLA-4 activation will be investigated by scRNA-seq. Expression profiles will be evaluated in ~3,000 cells for each sample and at least 3-5 samples will be analysed by using the BD Rhapsody Single-Cell Analysis System, which enables simultaneous measurement of mRNA and surface proteins through DNA-conjugated antibodies. This strategy will facilitate the identification of distinct subpopulations associated with HUTS-21 expression. Staining of cells with anti-HUTS-21 mAb will be done in the presence of autologous plasma to allow antibody binding to active VLA-4.

Bioinformatics analyses of single-cell RNA-seq and multi-omics assays will be carried out using state-of-the art bioinformatic methodologies to determine assay quality, and prioritize signal identification.

2.3 - The levels of constitutive VLA-4 activation will be correlated to the IGHV mutational status and to the BCR features (stereotyped BCR and BCR subsets). According to the results obtained in the previous Tasks, selected paired IGHV and IGL sequences (8-10 CLL derived BCRs) will be introduced in the 4-OHT-inducible BCR-negative murine B-cell line model (TKO cells). The BCR autonomous signalling capacity of the resulting cells will be analysed by Ca⁺⁺ flux assay. In parallel, these cells will be analysed for their ability to activate the VLA-4 integrin through a VLA-4 affinity cytofluorimetric assay.

Ep-TCL1-derived murine CLL cells expressing BCRs with different autonomous activity (assessed through Ca⁺⁺ flux assay) will be analysed for their ability to activate the VLA-4 integrin through a VLA-4 affinity cytofluorimetric assay.

Experimental design aim 3

3.1 - Experiments will take advantage of consecutive samples (weeks 0, 2, 24, 48, 72, 96; yearly up to end-of-treatment, EOT) from CLL cases treated with ibrutinib in the context of the NCT02827615 clinical trial. Frozen cells from pre-treatment and treated samples (up to 3 years) are already available for 20 CD49d+ cases. VLA-4 activation will be analysed in consecutive samples through a validated flow cytometry approach that involves the use of HUTS-21 mAbs in conjunction with a VLA-4 ligand mimic (22).

3.2 - The possible association between VLA-4 activation and ibrutinib resistance will be validated in a murine in vivo model

 <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-2022-12375673</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: GATTEI VALTER</p>

using Eμ-TCL1-derived murine CLL cells expressing BCRs with different autonomous activity (8). These cells will be edited by a CRISPR/Cas9-based approach capable to disrupt the CD49d gene, developed by secondary collaborators (21). Analysis of variant allele frequency (VAF) will be performed to monitor the growth of these cells in different tissue compartments of untreated and ibrutinib-treated mice.

Picture to support preliminary data

Figura 1 PNRR.pdf

Hypothesis and significance

The present proposal is supported by robust preliminary data showing that VLA-4 is constitutively activated in about 30% of VLA-4-expressing positive CLL. In this regard, the proponents have set-up a solid flow-cytometric assay suitable for the rapid identification in whole blood fresh samples of the VLA-4 activation status, which is fully comparable with the other more complex approaches of functional flow cytometry that are also mastered by the PI's group and the Units involved in this project. In addition, ad-hoc in-vitro and in-vivo murine models of BCR-KO B cells and CLL cells have been generated and are already available for the project in the PI's and Principal Research Collaborators' Laboratories as well as through collaborations in the context of the research team. Finally, sequential CLL samples collected at different time-points from an observational prospective clinical trial using the BTK inhibitor ibrutinib as single agent (NCT02827617) are also available for the research team to validate the working hypothesis in a clinical setting.

The project's working hypothesis is that in CLL, signals deriving from BCR autonomous activity are directly responsible for constitutive activation of the VLA-4 integrin. To address this hypothesis, we propose an analysis of constitutive VLA-4 activation levels in a wide cohort of CLL cases, all comprehensively characterized for the major prognostic/predictive factors and CLL biological features, including IGHV gene mutational status and classification according to the current BCR stereotype subsets. A comprehensive genetic characterization of CLL cells expressing or not high levels of constitutively activated VLA-4 along with the parallel functional characterization of epigenetic and expression signatures, also explored at the single-cell level, will allow to identify parallel and complementary mechanisms allegedly responsible for the modulation of VLA-4 expression and activation in CLL (Aims 1 and 2). To investigate in detail the functional correlation between VLA-4 constitutive activation and expression of specific BCR features allegedly associated with different levels of BCR-mediated autonomous signalling, we will take advantage of ad-hoc in-vitro murine B-cell/CLL models (Aim 2). We will next move to the clinical setting taking advantage of samples collected in the context of a clinical trial of CLL treated with the BCR inhibitor ibrutinib. In this context, we will analyse the trend of VLA-4 expression and activation over time upon ibrutinib treatment to determine whether VLA-4 expression and/or levels of VLA-4 activation and signalling are responsible for inferior responses to ibrutinib treatment (Aim 3.1). The clinical findings will be further validated in an in-vivo model using murine CLL cells with different autonomous BCR activity and different levels of constitutive VLA-4 activation and expression (Aim 3.2). Knockdown of CD49d in these models will clarify the role of constitutive VLA-4 activation in mediating ibrutinib resistance. These murine models will also allow to test in-vivo the capacity of other BCR pathway inhibitors (i.e., SYK and PI3K inhibitors) to overcome VLA-4-mediated ibrutinib resistance (Aim 3.3).

Altogether, the project will allow to identify the mechanisms underlying the constitutive BCR-dependent VLA-4 activation, to correlate different VLA-4 activation levels to the clinical outcome of CLL patients in the setting of ibrutinib treatment, and to propose alternative therapeutic combination strategies to improve the adverse clinical course of CLL patients with high VLA-4 activation and expression.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Aim 1. Constitutive VLA-4 activation will be determined in whole blood samples by flow cytometry using the conformation-sensitive anti-human CD29 mAb HUTS-21 with a combination of surface markers (CD5, CD19, CD3, CD49d, CD29, light

 <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-2022-12375673</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: GATTEI VALTER</p>

chain) by multiparametric flow cytometry. Sequencing of the BCR IGHV genes and light chains (IGLV or IGKV) will be performed by NGS by LymphoTrack or Sequencing Analysis softwares. Soluble (s)VCAM-1 in plasma will be detected by ELISA.

Aim 2. RNA-seq will be performed with the Illumina Stranded total RNA prep or TruSeq Stranded mRNA library kit. Commercially available kits will be used for bulk ATAC-seq (Illumina Tagment DNA TDE1 Enzyme and Buffer Kits) and methylation studies (Illumina TruSeq Methyl Capture EPIC Library Prep Kit or Infinium MethylationEPIC Kit). The BD Rhapsody System will be used to prepare sc-mRNA-seq libraries with ~3,000 cells/sample, sequenced with a whole-transcriptome cDNA kit with a depth of 100,000 reads/cell, according to manufacturer's indications.

Antigen-driven and autonomous BCR signalling will be analysed by flow cytometry Ca^{++} influx in the 4-OHT inducible murine TKO cells system, as described (7). The VLA-4 activation levels in the TKO cells will be assessed by real-time flow cytometry measuring the binding of the LDV-FITC, that mimic the VLA-4 ligand, and its replacement by unlabeled LDV. The calculated K_{off} values indicate the VLA-4 affinity state ($K_{off} < 0.02s^{-1}$, high affinity; $K_{off} > 0.06s^{-1}$, low affinity) (24). Goat F(ab')₂ anti-mouse IgM or Mn⁺⁺ will be used for BCR stimulation.

Aim 3. VLA-4 activation in thawed samples will be analysed using the HUTS-21 mAb with increasing concentrations of a VLA-4 specific ligand LDV, as described (6).

The murine experiments will be done using previously established E μ -TCL1-derived CLL expressing transgenic BCRs with autonomous activity (8). Genetic disruption of CD49d will be done by the Cas9-CRISPR approach on murine CLL cells, as described (21).

Statistic plan

For Aim 1 we will use data from at least 1,500-2,000 CLL cases. Since percentage of CD49d+ CLL is about 45-50% (Figure 1A), we will focus on about 700-1,000 CD49d+ CLL. This number of cases will allow solid statistical analyses and guarantee a large cohort to select samples for Aim 2 and 3 experiments.

Statistical analysis

For bulk RNA/ATAC/RRBS we will align reads following bioinformatics and statistical best-practices. RNA-seq experiments will be analyzed with methods based on the usage of generalized linear models for the evaluation of differential gene expression (DESeq2 and DEXSeq). ATAC-seq experiments will be analyzed with Poisson-based peak callers (MACS2 or HOMER) to identify differently opened ATAC regions across samples (26). RRBS-seq experiments will be analyzed with regression-based callers (Methylkit or DMRcaller) to identify differentially methylated CpG regions across samples (27).

For single-cell RNA we will use standard tools for bioinformatics and statistical best-practices. Reads will be quality controlled and preliminary analysis carried out by using CellRanker, STARsolo and other tools. Data will be processed in R/Python environments by using modern AI packages like SeuRat or ScanPy for data normalization, comparison and dimensionality reduction (tSNE, UMAP embeddings etc). Statistical methods and tests for clustering will be used to define groups of cells with the same molecular profiles, and determine differential signals to discriminate the populations, also leveraging new models that can identify temporal and spatial patterns of variation from multimodal data (28-29).

All other standard statistical analyses will be performed with R programming language (v.3.6.3) or with Graph Pad Prism software.

Timing of analysis data

The present grant leverages the already available PI Unit in-house biobank and new cases recruited by all the Units during the 2-year project. Analyses will follow the whole course of the project with dedicated personnel.



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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

5.6 Expected outcomes

Aim 1. VLA-4 activation data will allow to gain insights into the exact frequency of the constitutive VLA-4 activation in CLL, to establish a cut-off that best discriminates activated vs non-activated VLA-4 and to define the immunophenotypic profile of CLL with constitutive VLA-4 activation. In the context of CD49d+ cases, we suppose to find a lower amount of VLA-4 ligands in plasma samples from cases showing activated VLA-4 compared to cases lacking VLA-4 activation, according to the notion that the HUTS-21 mAb binds to activated VLA-4 in the presence of the ligand.

Aim 2. An association between constitutive VLA-4 activation and specific BCR subsets known to deliver autonomous BCR signals is hypothesized. From the experiments with TKO cells we expect to strongly demonstrate the association between autonomous signalling and VLA-4 activation. Specific transcription signatures, e.g. associated with the activation of the integrin pathway, with different chromatin accessibility and epigenetic regulations are expected for CLL displaying VLA-4 activation.

Aim 3. Variable VLA-4 activation levels is expected in samples undergoing ibrutinib treatment. In this context, we hypothesize an impact of constitutive VLA-4 activation on the adhesive properties of cells. We expect to demonstrate that CLL cells with constitutive VLA-4 activation are less sensitive to ibrutinib treatment and are responsible, at least in part, for the incomplete responses to the drug.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

All the proposed experiments are supported by solid preliminary data and all the participants master the techniques either directly or through collaborations. The recruitment of fresh samples is guaranteed by the cooperation between clinical and laboratory Units. Unit-1 and Unit-4 will perform in-house bulk and single-cell sequencing and the associated bioinformatics, although, support can be obtained through collaborators (Davide Rossi, IOSI, Bellinzona; Giulio Caravagna, Dept. of Mathematics and Geoscience, University of Trieste). Mouse models are available through external collaborations; CD49d disruption will be obtained through different approaches (e.g. Cas9-CRISPR and Lox-Cre recombinase) and different genetic background (E μ -TCL1 and MRD[del13q] mice).

CD49d in CLL is a well-recognized topic of Unit-1 and collaborators. For this reason, we feel that the amount of overlap between this grant and other laboratories studying CLLs will be tamed to the minimum, thus maintaining the originality of the present proposal.

5.8 Significance and Innovation

Although the peculiarity of CLL BCR in inducing autonomous signalling is known, the consequences of this phenomenon on VLA-4 activity have not been addressed so far. Understanding the effects of autonomous BCR signalling on VLA-4 mediated adhesion is relevant given the negative prognostic impact of VLA-4 expression in CLL, also in the context of BCR targeted therapies. The present project offers the opportunity to correlate the properties of CLL BCR with a constitutive VLA-4 activation status, and to understand the specific mechanisms of regulation of VLA-4 expression/activation in CLL. Moreover, taking advantage of CLL samples from ibrutinib-treated patients in the context of an observational clinical trial, the project will directly correlate BCR and VLA-4 interplay with the clinical response to ibrutinib therapy. Finally, the proposed in vivo murine models will provide important preclinical tools to investigate novel therapeutic approaches to overcome ibrutinib resistance in CLL.

5.9 Bibliography

1. Bulian, P. et al. J. Clin. Oncol. 32, 897-904 (2014).
2. Gattei, V. et al. Blood 111, 865-73 (2008).



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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

3. Shanafelt, T. D. et al.Br.J.Haematol. 140, 537-46 (2008).
4. Pepper, A. G. S. et al.Leukemia 36, 271-4 (2022).
5. Tissino, E. et al.Blood, (2020).
6. Tissino, E. et al.J Exp Med 215, 681-97 (2018).
7. Duhren-von Minden, M. et al.Nature 489, 309-12 (2012).
8. Iacovelli, S. et al.Blood 125, 1578-88 (2015).
9. Minici, C. et al.Nat Commun 8, 15746 (2017).
10. Byrd, J. C. et al.N.Engl.J.Med. 369, 1278-9 (2013).
11. Farooqui, M. Z. et al.Lancet Oncol 16, 169-76 (2015).
12. de Rooij, M. F. et al.Blood 119, 2590-4 (2012).
13. Herman, S. E. et al.Clin.Cancer Res. 21, 4642-51 (2015).
14. Ponader, S. et al.Blood 119, 1182-9 (2012).
15. Tissino, E. et al.J Exp Med 215, 681-97 (2018).
16. Zucchetto, A. et al.Blood 122, 3317-21 (2013).
17. Benedetti, D. et al.Leukemia 32, 654-62 (2018).
18. Landau, D. A. et al.Nature 526, 525-30 (2015).
19. Puente, X. S. et al.Nature 526, 519-24 (2015).
20. Rossi, D. et al.Blood 129, 1947-57 (2017).
21. Chakraborty, S. et al.Blood 138, 1053-66 (2021).
22. Chigaev, A. et al.J.Biol.Chem. 284, 14337-46 (2009).
23. Ganghammer, S. et al.Oncotarget 6, 12048-60 (2015).
24. Chigaev, A. et al.J Biol Chem 276, 48670-8 (2001).
25. Zucchetto, A. et al.Leukemia 26, 1301-12 (2012).
26. Yan, F. et al.Genome Biology 21, 22 (2020).
27. Shahryary, Y. et al.BMC Genomics 21, 479 (2020).
28. Argelaguet, R. et al.Genome Biology 21, 111 (2020).
29. Velten, B. et al.Nature Methods 19, 179-86 (2022).

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Aim1

- 1.1.Collection of CLL samples and VLA-4 activation analysis (Units 1,2,3 whole duration)
- 1.1.Collection of plasma samples and assessment the sVCAM-1 (Unit 1, 12-14 months)
- 1.2.Clinical and biological characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation (All Units, whole duration)

Aim2

- 2.1.Bulk characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation status (Unit 1, 12 months)
- 2.2.Single cell characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation status (Unit 1, 12 months)
- 2.3.IGHV/IGL mutational analysis and correlation with constitutive VLA-4 activation and BCR features (Unit1, 16-20 months)
- 2.3.Assessment of constitutive VLA-4 activation in the murine TKO cells model and Eμ-TCL1 cells with autonomous BCR signalling (Unit1, 16-18 months)

Aim3

- 3.1.VLA-4 activation assay on CLL cells from the ibrutinib trial (Units 1 and 4, whole duration)
- 3.2.Impact of VLA-4 expression/activation on response to ibrutinib treatment in Eμ-TCL1 cell model (Unit 1, 16-18 months)



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Milestones 12 month

- 1) Assessment of constitutive VLA-4 activation in half of the samples
- 2) Correlation analysis between constitutive VLA-4 activation and sVCAM-1
- 3) Partial bulk and single cell characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation
- 4) Assessment of IGHV/IGL mutational analysis in half of the samples
- 5) Partial analysis between constitutive VLA-4 activation status and BCR features in CLL
- 6) Partial analysis of constitutive VLA-4 activation on ibrutinib treated CLL cells
- 7) 1 abstract and 1 paper

Milestones 24 month

- 1) Complete analysis of constitutive VLA-4 activation
- 2) Complete bulk and single cell functional characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation status
- 3) Complete analysis of IGHV/IGL mutational status and sequences
- 4) Complete assessment of constitutive VLA-4 activation in TKO cells
- 5) Complete correlation analysis between constitutive VLA-4 activation and BCR features in CLL
- 6) Complete analyses on ibrutinib-treated CLL cells
- 7) Complete clinical correlations
- 8) 2 abstracts and 2 papers

Gantt chart

gantt.pdf

5.11 Equipment and resources available


Facilities Available

In the clinical and experimental onco-hematology unit (Unit 1 of the project) CLL fresh and frozen samples will be available thank to the diagnostic activities of the Unit (at least 500 CLL cases per year) which include also CLL samples from the other Units involved in the project. Each CLL patient referred to the Unit is subjected to a complete clinical and biological characterization, including immunophenotype, IGHV gene mutational status, chromosomal abnormalities by FISH, and for the presence/absence of several tumor burden markers, and clinical outcome parameters.

The Unit is fully equipped with cell culture labs and with molecular lab: instrumentations for conventional PCR and for conventional sequencing (ABI prism 3100 Genetic Analyzer, Applied Biosystem, with GeneScan Analysis Software for DNA sequencing). Other instruments for the molecular biology (Agilent Bioanalyzer, Nanodrop spectrophotometer, quantitative Real-time PCR from BioRad, GelDoc EZ Imager from BioRad) and Nikon Eclipse 90i fluorescence microscope with Nis-Elements (ver3.00) software system for FISH analysis. The Unit incorporates the flow cytometry core facility equipped with conventional flow cytometers (FACSCanto II, LSRFortessa X-20, FACSLytic, BD Biosciences), flow cytometer with high-speed cell sorting function (FACSriaIII, BD Biosciences) and multispectral flow cytometry (Amnis Image Stream flow cytometer, Life Science Research). The facility is currently acquiring a BD Rhapsody system for sc-mRNA-seq libraries. At the Laboratory Department of the CRO are also available two MiSeq and one NextSeq550 sequencers (Illumina). All the other Units involved in the project are equipped with a flow cytometry laboratory for CLL cell characterization and functional analyses of VLA-4 activation status; Unit 4 is equipped with an Illumina platform for NGS analysis.

Subcontract

No subcontracts are requested for the project: Unit-1 and Unit-4 will perform in-house sequencing (bulk and single-cell) as well as the associated bioinformatics, although, support can be obtained through secondary collaborators (Davide Rossi, IOSI, Bellinzona; Giulio Caravagna, Dept. of Mathematics and Geoscience, University of Trieste) in the context of scientific collaborations. On the same basis, mouse models are available through secondary scientific collaborations.

 <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-2022-12375673</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: GATTEI VALTER</p>

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

As stated in the paragraph dedicated to the description and distribution of activities for each operating unit, all the components of the research team will work in close contact to achieve the goals of the project, sharing their expertise in the CLL translational research.

Thanks to the fruitful collaborations built up over the years by the PI of the present proposal as well as by some of the main collaborators with the research groups of Tanja Nicole Hartmann (University Medical Center Freiburg), Hassan Jumaa (Institute of Immunology, University Hospital Ulm) and Dimitar G Efremov (ICGEB, Trieste, Italy), the cytofluorimetric knowledge applied to the study of integrin, and manipulation of the cellular model to study BCR autonomous signaling have become part of the consolidated skills of the PI Unit .

In addition, the present proposal includes a validation of the findings by utilizing well-established CLL murine models in-vivo (see Aim 3.2). This part will be exclusively developed in collaboration with the animal facilities of Freiburg and/or ICGEB in Trieste in the context of the collaboration with Tanja N Hartmann and Dimitar G Efremov. The ethical approval for the use of these facilities for the proposed experiments is available upon request.

Finally, experiments of in-vivo modulation of constitutive VLA-4 activation upon ibrutinib treatment (see Aim 3.1) will take advantage of sequential samples collected at different time-points in the context of an observational prospective clinical trial of CLL patients treated with the BTK inhibitor ibrutinib as single agent (NCT02827617; Official title: Prospective, Observational, Multi-centred, Non-interventional Study on the Identification of Biomarkers That Are Predictive of Early Ibrutinib Treatment Failure in High Risk TP53 Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia; Project Leader and Coordinating researcher, Davide Rossi, Oncology Institute of Southern Switzerland). The PI Unit and Unit 4 are already involved in this clinical trial (see the website <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02827617>)

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

What is already know about this topic?

In CLL, the integrin VLA-4, is a strong negative prognosticator influencing cell survival and therapy resistance (1-5). Adhesive properties of VLA-4 can be activated by BCR-mediated inside-out mechanisms that increase the capability of VLA-4 to interact with its ligands (6). The BCR is a major growth-promoting factor in CLL with features influencing CLL aggressiveness (7-9). Lately, the BCR inhibitor ibrutinib has become a mainstay in CLL treatment (10-11). In ibrutinib-treated patients, VLA-4 remains activated via BCR signals bypassing ibrutinib inhibition, resulting in retention of VLA-4-expressing CLL cells in tissue sites, with consequently lower nodal responses and shorter PFS (12-15). The recent demonstration of an important role for autonomous BCR signalling in driving CLL raises the possibility of an interplay between autonomous BCR signalling and VLA-4 activation (7-9). Understanding this interplay is therefore central in the light of the recent therapeutic strategies.

Details on what is already know about this topic

- VLA-4/CD49d is an independent predictor of overall survival and time to first treatment in CLL (1-4); these data are retrospective analyses of CLL patients treated with different chemo-immunotherapeutic approaches (1-3); in addition, a single study reports the clinical impact of CD49d expression in clinical trials of CLL treated in first line with FCR/FCR-like regimens (4);
- In ibrutinib-treated CLL cohorts, CD49d expression identifies cases with reduced lymphocytosis and inferior nodal response and is independent predictor of shorter progression-free survival (5-6);
- Although Ibrutinib treatment reduces constitutive VLA-4 activation and cell adhesion, it can be overcome by exogenous BTK-independent BCR activation involving PI3K (6);
- In CLL, cell-autonomous antigen-independent BCR signaling is a crucial and CLL-specific pathogenic mechanism (7-9).

What this research adds?

The project's working hypothesis is that in CLL, signals deriving from BCR autonomous activity are directly responsible for



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

constitutive activation of the VLA-4 integrin. This hypothesis will be addressed by taking advantage of large CLL cohorts from both real life and clinical trials and ad-hoc murine models. Altogether, the project will allow to identify the mechanisms underlying the constitutive BCR-dependent VLA-4 activation, to correlate different VLA-4 activation levels to the clinical outcome of CLL patients in the setting of ibrutinib treatment, and to propose alternative therapeutic combination strategies to improve the adverse clinical course of CLL patients with high VLA-4 activation and expression.

Details on what this research adds

- The combined analysis of bulk RNA-seq, ATAC-seq and RRBS-Seq experiments will provide more details on the mechanism of VLA-4 activation deriving from autonomous BCR signaling;
- The concomitant availability of in-vivo ibrutinib treated samples and of CLL murine models with different BCR mediated autonomous signaling, will allow understanding the impact of in-vivo modulation of constitutive VLA-4 activation and of VLA-4 expression/activation on response to ibrutinib treatment; murine models will be also exploited to investigate combination of target therapies capable to overcome the detrimental impact of VLA-4 expression/activation.

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

The introduction of novel target therapies in first-line and relapsed disease has improved the clinical outcome of CLL patients. Despite this, in real world clinical practice, partial remission is still common and some patients may relapse over time (see e.g. J Hematol Oncol (2021) 14:69 and Blood Cancer J (2021) 11:79). The identification of patients poorly responding to target therapy would be of great importance to consider alternative therapeutic strategies. The present project, moving from the reported association between VLA-4 expression and enhanced risk of progression under ibrutinib, will provide the rationale to challenge the prognostic value of the VLA-4 integrin activation status in a clinical setting as predictor of clinical response to ibrutinib. As a consequence, CLL patients that can most benefit from BCR inhibitors therapies will be identified, and alternative therapeutic strategies may be considered for patients with a higher risk of relapse.

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

- The availability of in-vivo ibrutinib treated samples from a prospective observational trial will allow to challenge the prognostic value of the VLA-4 integrin activation status in the setting of a controlled trial;
- On the other hand, the availability of CLL murine models with different BCR mediated autonomous signaling, will allow understanding the impact of in-vivo modulation of constitutive VLA-4 activation and of VLA-4 expression/activation on response to ibrutinib treatment, and to test at least in pre-clinical animal models different combinations of target drugs as alternative treatment strategies to propose for the design of specific clinical trial for patients with a higher risk of relapse.



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

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	470.000,00	0,00	470.000,00	47,00
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	400.000,00	20.000,00	380.000,00	38,00
3c Model Costs	30.000,00	30.000,00	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	28.000,00	0,00	28.000,00	2,80
8 Publication Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
9 Dissemination	30.000,00	0,00	30.000,00	3,00
10 Overheads *	70.000,00	0,00	70.000,00	7,00
11 Coordination Costs	2.000,00	0,00	2.000,00	0,20
Total	1.090.000,00	90.000,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

-Model costs with related supply expenses and staff salary (two staff researchers involved in mouse model experiments at the 10% of their time) will be covered by institutional funds of the secondary collaborators (ICGEB of Trieste and University Medical Center Freiburg);

-Expenses for reagents for the characterization of samples from the NCT02827617 trial and related staff salary (two technicians at the 5% of their time) will be covered by insitutional funds of the secondary collaborator (Dr. Davide Rossi, IOSI, Bellinzona, CH);

-Expenses for reagents for the generation of TKO cells and related staff salary (one researcher at the 5% of his time) will be covered by institutional funds of the secondary collaborator (Dr. Hassan Jumaa, University of Ulm, Germany)

Budget Justification	
1 Staff Salary	The salaries of staff belonging to the principal units were not charged, as required by the regulations of the call. The salaries of staff belonging to the secondary units was indicated in the co-funding contributors section



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

2 Researchers' Contracts	two-year contracts for the two researchers under 40 to hire at the Units 2 and 3; two-year fellowships for a total of six fellows to recruit at all units involved.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	Reagents for: flow cytometry and cell sorting (eg, antibodies); ELISA test; sequencing (e.g. kit for DNA/RNA extraction, for ATAC-seq and RRBS-seq, kit for library preparation, flowcells); single cell experiments (antibodies and amplification kits)
3c Model Costs	costs will be covered by co-fundings
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	Travel and subsistence expenses for attending national and international meetings and congresses to present the data derived from the project
8 Publication Costs	Costs for submission of abstracts and manuscripts and for article processing charges
9 Dissemination	Costs of registration to national and international meetings for the mail collaborators and for fellows to present the data derived from the project
10 Overheads	Costs for project management: 7% for all Units
11 Coordination Costs	Organization of meetings for data discussion.



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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

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	110.000,00	0,00	110.000,00	36,67
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	164.000,00	20.000,00	144.000,00	48,00
3c Model Costs	30.000,00	30.000,00	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	8.000,00	0,00	8.000,00	2,67
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,00
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	2.000,00	0,00	2.000,00	0,67
Total	390.000,00	90.000,00	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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Budget Justification	
1 Staff Salary	The salaries of staff belonging to the principal unit were not charged, as required by the regulations of the call. The salaries of staff belonging to the secondary units was indicated in the co-funding contributors section
2 Researchers' Contracts	Two-year support for one experienced fellow (about 30,000 euros/year) and two-year support for one young fellow (about 25,000 euros/year)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	Reagents for: flow cytometry and cell sorting (eg, antibodies); ELISA test; sequencing (e.g. kit for DNA/RNA extraction, for ATAC-seq and RRBS-seq, kit for library preparation, flowcells); single cell experiments (antibodies and amplification kit)
3c Model Costs	costs will be covered by co-fundings
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	Travel and subsistence expenses for attending national and international meetings and congresses to present the data derived from the project
8 Publication Costs	Costs for submission of abstracts and manuscripts and for article processing charges
9 Dissemination	Costs of registration to national and international meetings for the PI, co-PI, young researchers and fellows to present the data derived from the project
10 Overheads	Costs for project management
11 Coordination Costs	Organization of meetings for data discussion.



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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Proposed total budget UO2 Institution: Azienda Ospedaliera di Cosenza (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	120.000,00	0,00	120.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	50.000,00	0,00	50.000,00	25,00
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	3,00
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	2,00
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	3,00
10 Overheads	14.000,00	0,00	14.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	200.000,00	0,00	200.000,00	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Budget Justification

1 Staff Salary	The salaries of staff belonging to the unit were not charged, as required by the regulations of the call
2 Researchers' Contracts	Two-year support for the research collaborator under 40 included in the project and two-year support for one fellow (about 30,000 euros/year each)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	Reagents for flow cytometry, for DNA/RNA extraction and for sample storage (e.g. liquid nitrogen, cell medium)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	Travel and subsistence expenses for attending national and international meetings and congresses to present the data derived from the project
8 Publication Costs	Costs for submission of abstracts and manuscripts and for article processing charges
9 Dissemination	Costs of registration to national and international meetings for the mail collaborator and for fellows to present the data derived from the project
10 Overheads	Costs for project management
11 Coordination Costs	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-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Proposed total budget UO3 Institution: Università degli Studi di Catania (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	120.000,00	0,00	120.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	50.000,00	0,00	50.000,00	25,00
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	3,00
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	2,00
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	3,00
10 Overheads	14.000,00	0,00	14.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	200.000,00	0,00	200.000,00	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Budget Justification

1 Staff Salary	The salaries of staff belonging to the unit were not charged, as required by the regulations of the call
2 Researchers' Contracts	Two-year support for the research collaborator under 40 included in the project and two-year support for one fellow (about 30,000 euros/year each)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	Reagents for flow cytometry, for DNA/RNA extraction and for sample storage (e.g. liquid nitrogen, cell medium)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	Travel and subsistence expenses for attending national and international meetings and congresses to present the data derived from the project
8 Publication Costs	Costs for submission of abstracts and manuscripts and for article processing charges
9 Dissemination	Costs of registration to national and international meetings for the mail collaborator and for fellows to present the data derived from the project
10 Overheads	Costs for project management
11 Coordination Costs	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Proposed total budget UO4 Institution: Università del Piemonte Orientale (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	120.000,00	0,00	120.000,00	40,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	136.000,00	0,00	136.000,00	45,33
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	8.000,00	0,00	8.000,00	2,67
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,00
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	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	300.000,00	0,00	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Budget Justification

1 Staff Salary	The salaries of staff belonging to the unit were not charged, as required by the regulations of the call
2 Researchers' Contracts	Two-year support for two experienced fellows (about 30,000 euros/year)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	na
3a.2 Equipment (buying)	na
3b Supplies	Reagents for: flow cytometry; sequencing (e.g. kit for DNA/RNA extraction, kit for library preparation, flowcells)
3c Model Costs	na
4 Subcontracts	na
5 Patient Costs	na
6 IT Services and Data Bases	na
7 Travels	Travel and subsistence expenses for attending national and international meetings and congresses to present the data derived from the project
8 Publication Costs	Costs for submission of abstracts and manuscripts and for article processing charges
9 Dissemination	Costs of registration to national and international meetings for the mail collaborator and for fellows to present the data derived from the project
10 Overheads	Costs for project management
11 Coordination Costs	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-2022-12375673

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

Applicant Institution: Centro di Riferimento
Oncologico - Aviano

Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Principal Investigator Data

Cognome: GATTEI

Nome: VALTER

Genere: M

Codice fiscale: GTTVTR59M05B157U

Documento: Carta d'identità, Numero: CA73449EY

Data di nascita: 05/08/1959

Luogo di nascita: Brescia

Provincia di nascita: BS

Indirizzo lavorativo: Via F. Gallini 2

Città: Aviano

CAP: 33081

Provincia: PN

Email: vgatei@cro.it

Altra email: vgatei@cro.it

Telefono: +393356922265

Altro telefono: 338 6052298

Qualifica: Medico

Struttura: Oncoematologia clinico Sperimentale

Istituzione: Centro di Riferimento Oncologico di 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**

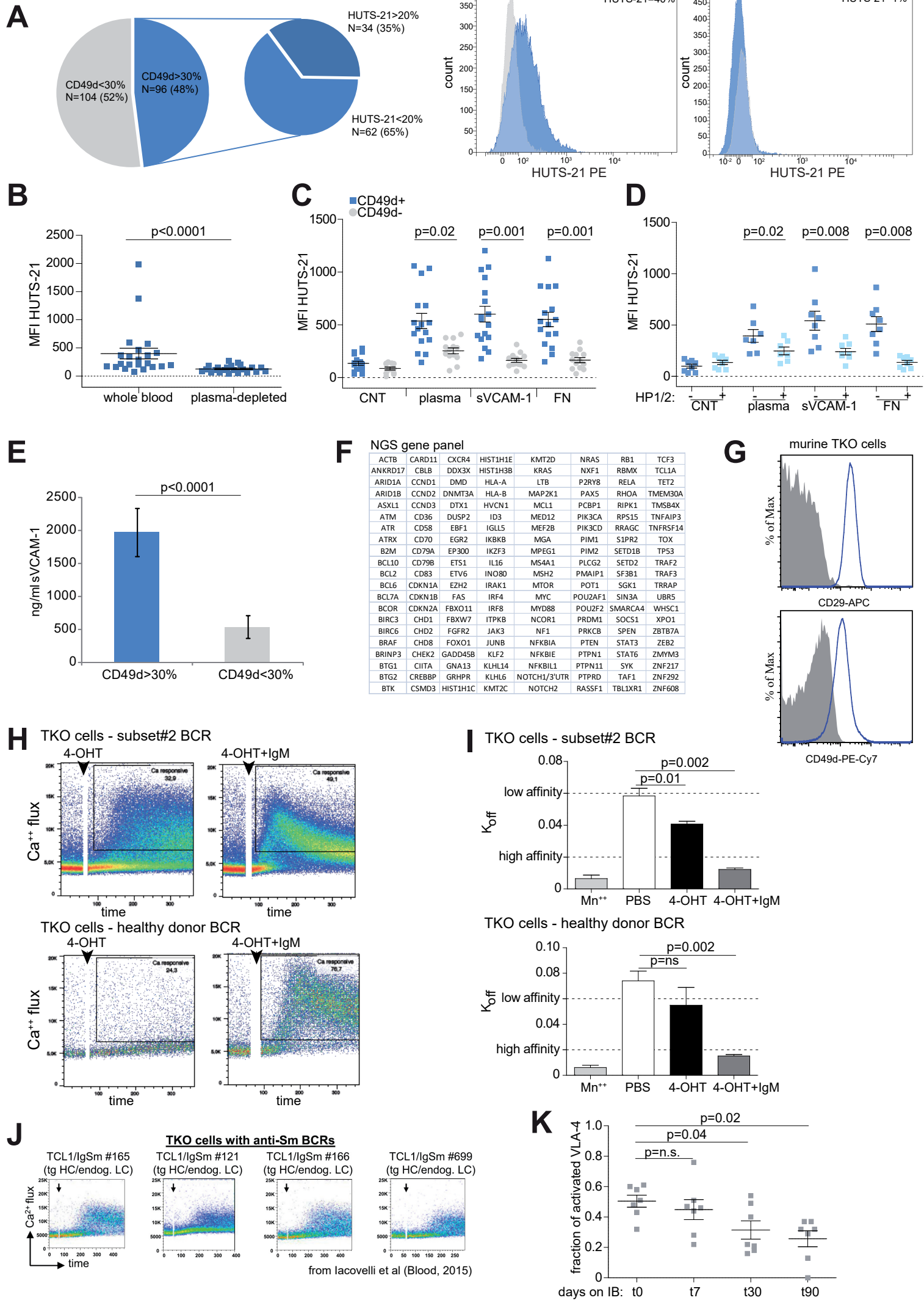
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375673	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	Applicant/PI Coordinator: GATTEI VALTER

Project validation result

Aims	Tasks	1 st year		2 nd year	
		months			
		6	12	18	24
<u>Aim 1</u> Constitutive VLA-4 activation status in CLL: evaluation and clinical-biological characterization of CLL	1.1 Evaluation of constitutive VLA-4 activation status in CLL				
	1.2 Clinical and biological characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation				
<u>Aim 2</u> Functional characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation status	2.1 Bulk functional characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation				
	2.2 Single cell functional characterization of CLL with constitutive VLA-4 activation				
	2.3 Correlation of constitutive VLA-4 activation status with the BCR features in CLL				
<u>Aim 3</u> In-vivo modulation of constitutive VLA-4 activation and clinical correlations	3.1 In-vivo modulation of constitutive VLA-4 activation upon ibrutinib treatment				
	3.2 Impact of VLA-4 expression/activation on response to ibrutinib treatment in murine CLL models				

Figure 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 13:29:12

IMPRONTA: 2BA3A8D800BCCBCEEAEBB93FF9A61D38ECB52540766E09E56631925DEE2EB805
ECB52540766E09E56631925DEE2EB805B4032421F871CF96280D9DCC3477F7B1
B4032421F871CF96280D9DCC3477F7B1E6FBF76208CB6B0A017FA27F48E99F66
E6FBF76208CB6B0A017FA27F48E99F66DE45863AB009E075919F88CF3B1B5546

NOME: NELSO TRUA

CODICE FISCALE: TRUNLS68E13C352L

DATA FIRMA: 23/12/2022 13:50:15

IMPRONTA: 08B2DB74CCEE55021D2DEAE0F4B18674E22167AD296FBE702CED613635B4BB99
E22167AD296FBE702CED613635B4BB99D4C1999AB3656E5000B6E29263CFF972
D4C1999AB3656E5000B6E29263CFF972375DFFBC9CD8F6452DCEAD58AE557EC3
375DFFBC9CD8F6452DCEAD58AE557EC3765CB15614648A24DC634DFC3D3A426F

NOME: LORENA BASSO

CODICE FISCALE: BSSLRN70L63I403Q

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:06:57

IMPRONTA: 6F27BF30A4ADF200DC42F8A751D905CCD094122CABC27D6C67D6287256C03279
D094122CABC27D6C67D6287256C0327952AA7A7321D44622902E4D92A42F33E7
52AA7A7321D44622902E4D92A42F33E7AFCDD46A3344F65456131F4FE268D211
AFCDD46A3344F65456131F4FE268D21110000959F3C53B2EA290FF09B39CA7C8

NOME: SILVIA FRANCESCHI

CODICE FISCALE: FRNSLV55B49F205D

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:16:52

IMPRONTA: 079EF57A6B877B661806D74163F3D7D584837D535D8A53B5E986E9F270E7A7E5
84837D535D8A53B5E986E9F270E7A7E57F3F95C7F12E98559F9C5352364269C3
7F3F95C7F12E98559F9C5352364269C3EDA6D7EBFF1196417E865D980FFBD43C
EDA6D7EBFF1196417E865D980FFBD43C6047875CFADB91B82B795781B52DB434

NOME: CRISTINA ZAVAGNO

CODICE FISCALE: ZVGCST68P69Z401X

DATA FIRMA: 23/12/2022 14:25:34

IMPRONTA: 64A4D00080B4EEB102F1470458A2D37FC95D24D99786A08337C0B9ABF9FFB8EC
C95D24D99786A08337C0B9ABF9FFB8EC8285F28466AC3AB97BFA40D9FD5823B2
8285F28466AC3AB97BFA40D9FD5823B25D2EF343484254FAE44EEEABB7AA66CE
5D2EF343484254FAE44EEEABB7AA66CE2DADEBBB1816274365A4E3105B5BBBED

NOME: "FRANCESCA TOSOLINI"

CODICE FISCALE: TSLFNC68M54L483X

DATA FIRMA: 23/12/2022 15:12:58

IMPRONTA: 6A6B076D4EC73D0DEB2392FE8595976FE2BE212023A60AE95B91899F76544974
E2BE212023A60AE95B91899F76544974638CDC56F91F853CA84710DC9FADA6F7
638CDC56F91F853CA84710DC9FADA6F7A270AE67D13EA4DF2AB782F5496FA22C
A270AE67D13EA4DF2AB782F5496FA22C5F8DFC598A40A180E6E16276758601E0

IRCCS CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO

CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE NELL'ALBO ON-LINE

La delibera n. 622 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 AFFARI GENERALI E LEGALI
- UFFICIO CONTROLLO DI GESTIONE
- 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 11:02:43

IMPRONTA: 9F5FD2AA4E1532256FD3CB6DF521A640995060B9C4AE1A4FBAC4D248176EE6E0
995060B9C4AE1A4FBAC4D248176EE6E09912C88E6A20D2CB04CE16FD6FC13B29
9912C88E6A20D2CB04CE16FD6FC13B29767FF7EF4870792BC4A343FFD2EA276C
767FF7EF4870792BC4A343FFD2EA276C6E40C21FBBFCA8A094002378E85DCDE2