



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

Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **REGIONE PIEMONTE** e il Principal Investigator della ricerca **DANIELA CILLONI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Proof of concept** con codice WFR **PNRR-POC-2023-12377396**, dal titolo **“Implementation of Diagnostic tools combining mutation and Expression analysis of biomarkers for precision medicine application in Acute Myeloid Leukemia (IDEALLY)”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

**Premesso che**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il decreto del Ministro dell’economia e delle finanze del 6 agosto 2021 relativo all’assegnazione



delle risorse in favore di ciascuna Amministrazione titolare degli interventi PNRR e corrispondenti milestone e target;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori", predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. *Innovazione in campo diagnostico*; b. *Innovazione in campo terapeutico*; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui

sistemi sanitari e socioassistenziali: *a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue tra

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

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **REGIONE PIEMONTE** del progetto, rappresentato dal Dott. **Franco Ripa** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **800876770016** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **DANIELA CILLONI** (codice fiscale **CLLDNL70A66B019N**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-POC-2023-12377396** dal titolo "**Implementation of Diagnostic tools combining mutation and Expression analysis of biomarkers for precision medicine application in Acute Myeloid Leukemia (IDEALLY)**"

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

#### **Art. 1 Premesse**

1. Le premesse sono parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.
2. Fa altresì parte integrante e sostanziale della presente Convenzione, quale oggetto della stessa, il progetto di ricerca, i cui contenuti sono definiti ed eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione delle parti, senza necessità di espressa nuova sottoscrizione della presente Convenzione.

#### **Art. 2 Soggetto attuatore-beneficiario e Principal Investigator**

Il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator sono i responsabili dell'attuazione del progetto in questione e della regolarità delle relative spese ai sensi del bando e della normativa vigente.

1. È individuato quale Soggetto attuatore-beneficiario **REGIONE PIEMONTE** codice fiscale **800876770016**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **DANIELA CILLONI**, codice fiscale **CLLDNL70A66B019N**;

#### **Art. 3 Oggetto**

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-POC-2023-12377396** dal titolo "**Implementation of Diagnostic tools combining mutation and Expression analysis of biomarkers for precision medicine application in Acute Myeloid Leukemia (IDEALLY)**",



nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

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

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

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

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

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

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

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



e che gli eventuali pagamenti per fatture emesse nel periodo di svolgimento del progetto siano completate entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;

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

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

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



almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto nel sistema informatico "ReGiS" e implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili a norma dell'art. 22 del Reg. (UE) 2021/241 da parte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.

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

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

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

previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore-beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.

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

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

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



- articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
    - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
    - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
  9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore-beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore-beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
  10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

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

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

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

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



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

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

### **Art. 12 Proroga**

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

### **Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati**

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



anche online, sia sul web che sui social media.

4. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca oggetto della presente convenzione – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con un'esplicita dichiarazione che reciti "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.
5. I prodotti di cui al precedente comma 4 devono essere resi pubblici attraverso sistemi che consentano l'immediata fruizione da parte del pubblico (ad esempio open-access) e non potranno essere oggetto di pubblicazione scientifica per la quale sia necessario il pagamento di una sottoscrizione ovvero il pagamento per la consultazione relativa L'eventuale violazione del presente comma, anche per una sola pubblicazione, sarà oggetto di una penale pari al 25% del finanziamento complessivo
6. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

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

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



attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali non inoltri la copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e/o le indicazioni del *repository* pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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



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

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

per il Soggetto attuatore-beneficiario **REGIONE PIEMONTE**,  
**Franco Ripa**, codice fiscale **RPIFNC59P08I480J** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:  
Il Principal Investigator - **DANIELA CILLONI**, codice fiscale **CLLDNL70A66B019N**



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

## 1 - General information

**Project code:** PNRR-POC-2023-12377396

**Project topic:** C2) Tumori rari: sviluppo di soluzioni trasversali che possano avere impatto su molteplici patologie in termini di ricerca e assistenza

**Applicant Institution:** Piemonte

**PI / Coordinator:** CILLONI DANIELA

**Institution that perform as UO for UO1:** Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino

**Call section:** Proof of concept

**Proposal title:** Implementation of Diagnostic tools combining mutation and Expression analysis of biomarkers for precision medicine application in Acute Myeloid Leukemia (IDEALLY)

**Duration in months:** 24

**MDC primary:** Ematologia e Immunologia

**MDC secondary:** Ematologia e Immunologia

**Project Classification IRG:** Oncology 2 - Translational Clinical

**Project Classification SS:** Cancer Biomarkers - CBSS

**Project Keyword 1:** The use of specific assays or global molecular profiling to identify novel biomarkers based on DNA, RNA, protein, lipids, or metabolites obtained from tumor tissue or bodily fluids

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

**Patent number:** 102019000017840      **Patent owner:** University of Turin



**Patent already filed or application presented at least three months before the publication date of this call.**  **Yes**

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

**Free keywords:** circRNA, acute myeloid leukemia, PNA-PCR clamping

### 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'.

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

<p>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).</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>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).</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>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.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>



### Personal data protection

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

### Abstract

Despite advancements in the strategies for treating acute myeloid leukemia (AML) mainly based on targeted therapies and the possibility of an early measurable residual disease (MRD) assessment, relapse is still the major obstacle to AML cure. Highly sensitive molecular analysis can offer the possibility of early therapeutic interventions to prevent or delay relapse. The project starts from the implementation of a patented diagnostic tool based on PNA-PCR clamping for the detection of IDH2 mutation. This technology is sensitive, fast, and cheap and allows to identify and to monitor the mutation with a sensitivity comparable to droplet digital PCR (ddPCR). We will implement the strategy in different ways: i) by enlarging the spectrum of detectable mutations ii) by translating the technology to more sophisticated tools such as RealTime and ddPCR and iii) by applying the PNA strategy to flow cytometry thus allowing the detection of mutations by flow cytometry, the identification of the population carrying the mutation and finally the selection of mutated cells. In addition we will apply this technology to other molecules such as circular (circ)RNAs and we will foster knowledge-based development processes through the interaction with public and private actors contributing to the creation and distribution of that knowledge. The rational is to identify new resistance markers to therapies associated with specific mutations. Presently, venetoclax-based regimens represent the backbone for novel combination therapies. Multiple mechanisms can be responsible for resistance, including genetics. NPM1, IDH1 and IDH2 mutated patients are very susceptible to venetoclax, conversely RAS mutated patients are quite resistant but the players mediating the sensitivity or resistance associated with these mutations are currently unknown. Recently the role of circRNAs has been identified in drug response in AML. Accordingly, our data suggest that circPVT1-knockdown (KD) enhanced response to ATR1 inhibitor. We have demonstrated that circPVT1 is highly overexpressed in blast cells with MYC amplification (with a worse prognosis) compared to those with normal karyotype. In addition, we demonstrated that circPVT1-KD in AML cells reduces the release of the immune suppressive cytokines IL4, IL-6, and IL-22, and enforces enforced T-cell activation and killing in co-cultures.

In this project we will discover a spectrum of circRNA associated with mutations. Their role in response to drugs will be established by silencing them in combination with venetoclax/azacitidine (or combinations of specific drugs). To understand

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

Whether the candidate circRNAs play a role in the crosstalk between leukemic cells and the immune microenvironment, by favoring immunosuppression, we will perform co-culture studies between T cells isolated from healthy subjects and exogenously activated, and stable circRNA-KD AML cell lines. By investigating the transcriptional and metabolic consequences of circRNA-KD, we will identify circRNA downstream pathway to be exploited as therapeutic targets in the specific disease subtype. The results will guide the selection of FDA-approved drugs to be tested in vitro and validated ex vivo on viable primary cells isolated using the specific PNA-based probe. This approach is expected to unravel selective vulnerabilities related to circRNAs expression that can be clinically investigated towards a precision medicine approach.



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

Yes

## 2 - Participants & contacts

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino	09059340019	Hematology Division, Mauriziano Hospital, Turin	Implementation of the patent, generation of new tools for biomarkers discovery ( aim1)		X
2 - IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori"	03154520401	Translational Hematology Unit, Biosciences Laboratory	Validation of Biomarkers (aim3)		X
3 - Universita degli Studi di Bari Aldo Moro	80002170720	Department of Biosciences, Biotechnology and the Environment	Discovery of Biomarkers including circRNA (aim2)	X	
4 - AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA"	95044230654	Hematology Unit	implementation of diagnostic tools for flow cytometry	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Fava Carmen	Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino	CO-PI
2 - Storlazzi Clelia Tiziana	Universita degli Studi di Bari Aldo Moro	Principal Collaborator
3 - Selleri Carmine	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA"	Principal Collaborator
4 - Cignetti Alessandro	Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino	Collaborator
5 - MUSURACA GERARDO	IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori"	Collaborator
6 Under 40 - SIMONETTI GIORGIA	IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori"	Principal Collaborator under 40
7 Under 40 - Gaidano Valentina	Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino	Additional collaborator under 40

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
- Fava Carmen	X			02/12/1978	F
- Storlazzi Clelia Tiziana				01/09/1971	F
- Selleri Carmine				10/09/1958	M
- Cignetti Alessandro				02/03/1964	M
- MUSURACA GERARDO				28/06/1976	M
Under 40 - SIMONETTI GIORGIA				21/06/1984	F
Under 40 - Gaidano Valentina				24/10/1985	F

**Responsible who requests CE authorization:** CILLONI DANIELA

### Additional research collaborators under 40 to hire

Key Personnel Name	Operative Unit	Birth Date	Gender	Role in the project	Degree	Actual Pos. and Inst.
- BUONAMASSA ROSA	Universita degli Studi di Bari Aldo Moro	17/11/1995	F	set up the most effective qPCR approaches for the expression evaluation of circRNAs in AML patients, according to the expertise in the field	Master Degree in Biology	Voluntary visitor at Bari University
- SCALA PASQUALINA	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA"	25/11/1993	F	flow cytometry protocol optimization	Master Degree in Biology	PHD student at University

## 2.1 Administrative data of participating

### Operative Unit Number 1:

**Address:** Division of Hematology, AO Ordine Mauriziano, Largo Turati 62, Turin, Italy

**PEC:** ateneo@pec.unito.it

### Operative Unit Number 2:

**Address:** Via Piero Maroncelli, 40, 47014 Meldola (FC), Italy

**PEC:** direzione.generale@irst.legalmail.it

### Operative Unit Number 3:



**Address:** Via Orabona 4, 70125, Bari, Italy

**PEC:** direzione.bioscienze@pec.uniba.it

### Operative Unit Number 4:

**Address:** Via San Leonardo, 84131, Salerno



**PEC:** ematologia@pec.sangiovannieruggi.it

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Piemonte	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA

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

**Address:** NA  
**PEC:** NA

ASOOWM Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

## 2.2 Principal Investigator (PI) Profile

**Last Name:** CILLONI

**First Name:** DANIELA

**Title:** Principal investigator

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 26/01/1970

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 45.0

**Scopus Author Id:**6701352890

**ORCID ID:**0000-0001-6346-4791

**RESEARCH ID:**DTB-0451-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Hematology Division, Mauriziano Hospital, Turin

**Street:** Largo Turati 64

**Postcode / Cedex:** 10128

**Phone:**00393349765910

**Town:** Torino

**Phone 2:** 00390119026837

### Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Turin	PhD	pharmacology and experimental and clinical therapies	2000	2004
University of Turin, Turin, Italy	Specialization / Specializzazione	Internal Medicine	1995	2000
University of Turin, Turin, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine	1989	1995

### Personal Statement:

The PI is the owner of the patent "Procedure for identifying the presence of R140Q and/or R172K mutations in the Isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) gene using the PNA-PCR clamping technique". the role in the project is the expansion of the method to mutations relevant for acute leukemias, focusing on the mutations that represent pharmacological targets. Prof Cilloni will be responsible for molecular characterization of AML patients, translation of the method to new tools including flow cytometry and finally translation of the method to the clinic. The PI will be responsible for coordinating the project

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

### Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Mauriziano Hospital	SCDU of Hematology	Turin	Director	2020	2013
San Luigi Hospital	SSD of intensive therapies for hematological neoplasms and stem cell transplantation	Orbassano, Turin	director	2014	2021
University of Turin, Turin, Italy	Department of Clinical and Biological Sciences	Turin	Full Professor of Hematology	2021	2023
University of Turin, Turin, Italy	Department of Clinical and Biological Sciences	Turin	Associate Professor of Hematology	2014	2021
University of Turin, Turin, Italy	Department of Clinical and Biological Sciences	Turin	Researcher of Internal Medicine	2004	2014

### Other awards and honors

1998 AIL prize

2008 Pezcoller Prize at AACR (American Association for Cancer Research) San Diego

2016-2018 Vice President of the Italian Foundation for Myelodysplastic Syndromes (Fisim)

### Other CV informations

Holder of 4 patents

She has held over 100 lectures at international congresses

She led the European group for the standardization of WT1 as a marker of MRD in Acute Myeloid Leukemia

2008-2012 member of the steering Committee of the Italian society of experimental medicine (SIES)

From 2020-present member of the steering Committee of FISIM

From 2022- present Member of the Training Activities Commission of the Italian Society of Hematology

From 2022 member of the steering Committee of labnet CML

From 2022 member of the steering Committee of GIMEMA MPNs

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Variable but consistent pattern of Meningioma 1 gene (MN1) expression in different genetic subsets of acute myelogenous leukaemia and its potential use as a marker for minimal residual disease detection	Article	74082-74096	7	2016	10.18632/oncotarget.12269	27765915	7	L
Epha3 acts as proangiogenic factor in multiple myeloma	Article	34298-34309	8	2017	10.18632/oncotarget.16100	NOT_FOUND	15	L
Erythroid response during iron chelation therapy in a cohort of patients affected by hematologic malignancies and aplastic anemia with transfusion requirement and iron overload: a FISM Italian multicenter retrospective study	Article	2752-2754	58	2017	10.1080/10428194.2017.1312385	28482720	10	L
Prognostic significance of The Wilms <sub>2</sub> Tumor-1 (WT1) rs16754 polymorphism in acute myeloid leukemia	Article	6-11	67	2018	10.1016/j.leukres.2018.01.016	29407184	10	L

Above the Azienda Ospedaliera Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683-1



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A new BCR-ABL1 drosophila model as a powerful tool to elucidate the pathogenesis and progression of chronic myeloid leukemia	Article	717-728	104	2019	10.3324/haematol.2018.198267	30409797	3	L
Venetoclax plus decitabine induced complete remission with molecular response in acute myeloid leukemia relapsed after hematopoietic stem cell transplantation	Article	E48-E50	94	2019	10.1002/ajh.25352	30431666	6	L
Curcumin induces apoptosis in JAK2-mutated cells by the inhibition of JAK2/STAT and mTORC1 pathways	Article	4349-4357	23	2019	10.1111/jcmm.14326	31033209	16	L
Digital PCR in myeloid malignancies: Ready to replace quantitative PCR?	Review	NOT_FOUND	20	2019	10.3390/ijms20092249	31067725	26	F
Reduced expression of sprouty1 contributes to the aberrant proliferation and impaired apoptosis of acute myeloid leukemia cells	Article	NOT_FOUND	8	2019	10.3390/jcm8070972	NOT_FOUND	2	L
Transplantation induces profound changes in the transcriptional asset of hematopoietic stem cells: Identification of specific signatures using machine learning techniques	Article	NOT_FOUND	9	2020	10.3390/jcm9061670	NOT_FOUND	4	F
Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT): Standard of Care for Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis Patients	Article	197-203	9	2020	10.1007/s40120-020-00200-9	NOT_FOUND	12	L
Highly sensitive detection of IDH2 mutations in acute myeloid leukemia	Article	NOT_FOUND	9	2020	10.3390/jcm9010271	NOT_FOUND	8	L
Landscape of tumor suppressor mutations in acute myeloid leukemia	Review	NOT_FOUND	9	2020	10.3390/jcm9030802	NOT_FOUND	17	L
Mitochondria: Agalaxy in the hematopoietic and leukemic stem cell universe	Review	NOT_FOUND	21	2020	10.3390/ijms21113928	32486249	15	L
Iron overload alters the energy metabolism in patients with myelodysplastic syndromes: results from the multicenter FISM BIOFER study	Article	NOT_FOUND	10	2020	10.1038/s41598-020-66162-y	32514107	4	F
Bcl-xL represents a therapeutic target in Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms	Article	10978-10986	24	2020	10.1111/jcmm.15730	32790151	20	L
Deferasirox-dependent iron chelation enhances mitochondrial dysfunction and restores p53 signaling by stabilization of p53 family members in leukemic cells	Article	1-22	21	2020	10.3390/ijms21207674	33081324	7	L
SF3B1 Mutations in Hematological Malignancies	Article	4927	19	2022	10.3390/cancers14194927	36230848	2	F

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

\*\* Autocertificated

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

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





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
High-Dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial	Article	219-228	32	2014	10.1200/JCO.2013.51.8571	24297940	127
Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: Safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial)	Article	527-536	92	2014	10.1111/ejh.12300	24580147	79
Prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. A study of the AGIMM group on 490 patients	Article	918-922	91	2016	10.1002/ajh.24442	27264006	40
Epidemiology and clinical relevance of mutations in postpolycythemia vera and postessential thrombocythemia myelofibrosis: A study on 359 patients of the AGIMM group	Article	681-686	91	2016	10.1002/ajh.24377	27037840	65
MiRNAs and piRNAs from bone marrow mesenchymal stem cell extracellular vesicles induce cell survival and inhibit cell differentiation of cord blood hematopoietic stem cells: A new insight in transplantation	Article	6676-6692	7	2016	10.18632/oncotarget.6791	26760763	77
Knockdown of miR-128a induces Lin28a expression and reverts myeloid differentiation blockage in acute myeloid leukemia	Article	NOT_FO UND	8	2017	10.1038/cddis.2017.253	28569789	29
A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia	Article	413-418	32	2018	10.1038/leu.2017.186	28607470	41
Discrete Changes in Glucose Metabolism Define Aging	Article	NOT_FO UND	9	2019	10.1038/s41598-019-46749-w	31316102	24
Digital PCR in myeloid malignancies: Ready to replace quantitative PCR?	Review	NOT_FO UND	20	2019	10.3390/ijms20092249	31067725	26
Phase I/II study of stem-cell transplantation using a single cord blood unit expanded ex vivo with nicotinamide	Article	367-374	37	2019	10.1200/JCO.18.00053	30523748	70

Autocertificated

## Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MUR	University of Turin	2008	Attivazione costitutiva di PI3K /AKT mTOR nella leucemia acuta mieloide: analisi di profili di espressione genica e proteica e effetti clinici e biomolecolari della sua inibizione	Coordinator	200.000,00	www.miur.it
MUR	University of Turin	2013-2015	innovative strategies for the optimization of therapies of AML	Coordinator	154.374,00	www.miur.it
University of Turin	University of Turin	2021	IDH2 mutations hunter	Coordinator	30.000,00	www.unito.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396



Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Assegnato a: Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	University of Turin	2010-2015	An integrated platform for molecular studies and clinical trials in chronic myeloproliferative neoplasms	Coordinator	900.000,00	www.airc.it

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

## 2.3 CO-PI Profile

**Last Name:** Fava  
**First Name:** Carmen  
**Title:** CO-PI  
**Nationality:** Italiana  
**Date of birth:** 02/12/1978  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 26.0  
**Scopus Author Id:**24777922700      **ORCID ID:**0000-0002-4896-981X      **RESEARCH ID:**J-9494-2018

**Last name at birth:**  
**Gender:** F  
**Country of residence:** ITALY  
**Country of Birth:** ITALY  
**Place of Birth:** Torino

### Contact address

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Hematology Division, Mauriziano Hospital, Turin  
**Street:** AO Ordine Mauriziano di Torino, Largo Filippo Turati, 62  
**Postcode / Cedex:** 10128      **Town:** Torino  
**Phone:**+393478604423      **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Turin	PhD	Pharmacology and Experimental Therapies	2010	2014
University of Turin	Specialization / Specializzazione	Internal Medicine	2004	2009
University of Turin	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine	1998	2003

### Personal Statement:

Prof Fava is the co\_PI of the project. will be focused on aim 1 with particular attention to the development of further potential of the PCR clamping method, the validation of the system and the development of new technologies.

## Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Turin	Division of Haematology	Turin	Associate Professor	2021	2022
Mauriziano Hospital	Division of Hematology	Turin	Attending Physician	2016	2022

### Other awards and honors

a. Award for the best degree thesis in Medicine and Surgery, Faculty of Medicine and Surgery, University of Turin, (academic year 2001/2002). Thesis title: Second tumors after bone marrow transplantation in pediatric age: AIEOP National



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Study;

b. Novartis Award for the best abstract presented on PH + Myeloproliferatives at the 45th SIE National Congress: Comparison of droplet digital PCR and standard PCR in Chronic Myeloid Leukemia patients in MR4. Haematologica (SIE) 2015; 100 (s3): P187

Other CV informations

Memberships:

- a. Italian-Brazilian Association of Hematology (AIBE);
- b. American Society of Hematology;
- c. European Luekemia Network;

Positions:

- a. Teaching staff of the Doctorate in Experimental Medicine and Therapy from 2017;
- b. Member of the Third Mission Commission at the Department of Clinical and Biological Sciences from 2020;
- c. Delegates of the Department of Clinical and Biological Sciences for the PE Register from 2020;
- d. Member of the Didactic Commission of the Doctorate of Medicine and Experimental Therapy, University of Turin, since 2019;
- e. Department Internal Staff Contact of the Department of Clinical and Biological Sciences (DSCB) for the School of Medicine Research Electronic Data Capture Service, www.medcap.unito.it

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Second-generation tyrosine kinase inhibitors can induce complete molecular response in Ph-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem cell transplant	Article	NOT_FOUND	13	2013	10.1016/j.clml.2013.05.017	24290212	5	F
The choice of first-line Chronic Myelogenous Leukemia treatment	Review	123-131	94	2015	10.1007/s00277-015-2321-3	25814078	19	F
Update on emerging treatments for chronic myeloid leukemia	Review	183-196	20	2015	10.1517/14728214.2015.1031217	25826695	20	F
BCR-ABL1 mutation ponatinib resistance	Comment	666-667	127	2016	10.1182/blood-2015-12-685149	26869304	3	L
Early BCR-ABL1 Reduction Is Predictive of Better Event-free Survival in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia Treated With Any Tyrosine Kinase Inhibitor	Article	S96-S100	16	2016	10.1016/j.clml.2016.03.008	27131622	13	F
Ponatinib for chronic myeloid leukaemia: Future perspectives	Comment	546-547	17	2016	10.1016/S1470-2045(16)30064-X	27083331	6	F
The biology of CML supports second-generation TKIs as frontline treatment	Article	302-307	15	2017	NOT_FOUND	28591106	1	F
Beyond the comfort zone of deep molecular response: discontinuation in major molecular response chronic myeloid leukemia	Letter with Data	3330-3332	60	2019	10.1080/10428194.2019.1622103	31161827	2	L
Observational study of chronic myeloid leukemia italian patients who discontinued tyrosine kinase inhibitors in clinical practice	Article	1589-1596	104	2019	10.3324/haematol.2018.205054	30819917	42	F
A retrospective analysis about frequency of monitoring in italian chronic myeloid leukemia patients after discontinuation	Article	1-10	9	2020	10.3390/jcm9113692	NOT_FOUND	2	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte



Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia harboring atypical BCRABL1 transcripts	Letter with Data	NOT_FO UND	12	2020	10.4084/MJHID.2020.066	NOT_FOUND	4	L
Standardization of bcr-abl1 p210 monitoring: From nested to digital PCR	Review	1-11	12	2020	10.3390/cancers12113287	NOT_FOUND	3	L
Novel multiplex droplet digital pcr assays to monitor minimal residual disease in chronic myeloid leukemia patients showing atypical bcr-abl1 transcripts	Article	NOT_FO UND	9	2020	10.3390/jcm9051457	NOT_FOUND	9	L
Alignment of Qx100/Qx200 Droplet Digital (Bio-Rad) and QuantStudio 3D (Thermofisher) Digital PCR for Quantification of BCR-ABL1 in Ph+ Chronic Myeloid Leukemia.	Article	35	9	2021	10.3390/diseases9020035	34062996	2	F
Droplet digital pcr for bcr;abl1 monitoring in diagnostic routine: Ready to start?	Article	NOT_FO UND	13	2021	10.3390/cancers13215470	NOT_FOUND	5	L

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

\* Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Pfizer	Dpt. of Clinical and Biological Sciences, University of Turin	2022	Title of the project: "Interaction between gut microbiota and tyrosine kinase inhibitors in defining the clinical outcomes of patients with chronic myeloid leukemia", still ongoing.	Coordinator	64.546,00	<a href="https://www.cybergants.com/pls/cybergants/ao_login.login?x_gm_id=4617&amp;x_proposal_type_id=50610">https://www.cybergants.com/pls/cybergants/ao_login.login?x_gm_id=4617&amp;x_proposal_type_id=50610</a>
Call for funding of University research projects - year 2016 CINECA/Compagna San Paolo	Dpt. of Clinical and Biological Sciences, University of Turin	2017	Title of the project "Standardization of BCR-ABL p190 molecular analysis" active since 01/05/2017 to 01/05/2019	Coordinator	49.259,00	<a href="https://loginmiur.cineca.it/front.php/login.html">https://loginmiur.cineca.it/front.php/login.html</a>
CRT Foundation	Dept. of Clinical and Biological Sciences, University of Turin	2015	Project title: "Evaluation of the prognostic value of digital PCR in patients with chronic myeloid leukemia who suspend treatment" active from 12/11/2015 to 12/11/2017	Coordinator	45.000,00	<a href="http://www.fondazionecri.it/attivita%3%A0/ricerca-e-istruzione/2015-istruzione-ordinarie">http://www.fondazionecri.it/attivita%3%A0/ricerca-e-istruzione/2015-istruzione-ordinarie</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

## 2.3 Research Collaborators n. 2

**Last Name:** Storlazzi  
**First Name:** Clelia Tiziana

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Principal Collaborator

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 01/09/1971

**Place of Birth:** Martina Franca

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

**Scopus Author Id:**7003476371

**ORCID ID:**0000-0002-1696-0028

**RESEARCH ID:**GDB-2422-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Universita degli Studi di Bari Aldo Moro

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Biosciences, Biotechnology and the Environment

**Street:** Via E. Orabona n.4

**Postcode / Cedex:** 70125

**Town:** Bari

**Phone:**+393386403281

**Phone 2:** +39 080 5443339

### Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bari, Italy	PhD	Genetics and Molecular Evolution	2001	2004
University "La Sapienza" Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Applied Genetics	1997	2001
University of Bari	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology	1990	1995

### Personal Statement:

In the project, aiming to demonstrate the applicability of a new implementation of our PNA clamping approach to circRNA detection, Prof. Storlazzi will focus on the analysis of a custom panel of 40 selected molecules. They will be selected among annotated circRNA, as deregulated in their expression level in AML, as involved in crucial processes in leukemogenesis and drug resistance. The results obtained will be correlated with patient mutation status.

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Abbonamento Azienda Ospedaliera Ordine Maurizioano

### Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari, Italy	Department of Biosciences, Biotechnology and the Environment	Bari, Italy	Associate Professor	2016	2023
University of Bari	Department of Biosciences, Biotechnology and the Environment	Bari, Italy	researcher	2004	2016

### Other awards and honors

EMBO short-term fellowship (2002)

Short-Term Scientific Mission fellowship in the framework of COST-Action B19 activity (2003);

Claes Lundsteen award as the best oral presentation in the frame of the Array-CGH meeting-Marie Curie Action (2005)

### Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MUR	University of Bari	2022	Sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA "Affiliated Spoke 2"	Coordinator	1.704.452,00	: <a href="https://www.unipd.it/fondazione-centro-nazionale-terapia-">https://www.unipd.it/fondazione-centro-nazionale-terapia-</a>
AIRC	University of Bari	2022	Amplified gene transcripts as new biomarkers for patient stratification in Small Cell Lung Cancer with MYCL/MYC gains	Coordinator	599.000,00	<a href="https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/clelia-tiziana-storlazzi">https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/clelia-tiziana-storlazzi</a>
AIRC	University of Bari	2015	Genomic amplification in cancer: molecular mechanisms underlying the genesis of dmin, hsr, and giant/ring chromosomes	Coordinator	325.000,00	<a href="https://www.airc.it/">https://www.airc.it/</a>
AIRC	University of Bari	2012	Gene amplification in cancer: characterization of the mechanisms behind the genesis of dmin, hsr and rings	Coordinator	150.000,00	: <a href="https://www.airc.it/">https://www.airc.it/</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept



Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Agogni - Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG-05/09/2024.0000683.1

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MUR	University of Bari	2012	Funzionamento ed evoluzione dei centromeri	Collaborator	374,40	Source Website Grant Listed: <a href="https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2012&amp;Filtro.Ateneo=Universit%C3%A0+degli+Studi+di+BARI+ALDO+MORO&amp;Filtro.Argomento=&amp;Filtro.Cognome=ROCCHI">https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2012&amp;Filtro.Ateneo=Universit%C3%A0+degli+Studi+di+BARI+ALDO+MORO&amp;Filtro.Argomento=&amp;Filtro.Cognome=ROCCHI</a>
MUR	University of Bari	2007	Caratterizzazione molecolare di cromosomi double minutes/homogeneously staining regions nei tumori solidi	Coordinator	33.000,00	Source Website Grant Listed: <a href="https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2007&amp;Filtro.Ateneo=Universit%C3%A0+degli+Studi+di+BARI+ALDO+MORO&amp;Filtro.Argomento=&amp;Filtro.Cognome=Storlazzi">https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2007&amp;Filtro.Ateneo=Universit%C3%A0+degli+Studi+di+BARI+ALDO+MORO&amp;Filtro.Argomento=&amp;Filtro.Cognome=Storlazzi</a>
MUR	University of Bari	2005	Array-CGH: tecnica di elezione per lo studio di malformazioni della corteccia cerebrale e di epilessia	Collaborator	208.000,00	www.miur.it



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Piemonte	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA

## 2.4 Research Collaborators n. 3

**Last Name:** Selleri

**First Name:** Carmine

**Title:** Principal Collaborator

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 10/09/1958

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 43.0

**Scopus Author Id:**7004393412

**ORCID ID:**0000-0002-5861-8984

**RESEARCH ID:**AAL-4595-2020

**Contact address**

**Current organisation name:** AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA"

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

**Street:** Largo Città di Ippocrate

**Postcode / Cedex:** 84131

**Phone:**+393356166591

**Town:** Salerno

**Phone 2:** 3356166591

### Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Cattolica, Roma.	Specialization / Specializzazione	Hematology	1986	1989
UNiversity Federico II , naples, Italy	Specialization / Specializzazione	Oncology	1983	1986
University Federico II, Napoli, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine	1977	1883

### Personal Statement:

The overall goal of Unit 4 coordinated by Prof Selleri is the development of a PNA based flow cytometry method. prof Selleri will be responsible for patient selection, data analysis and development of preclinical trials for the validation of the system.



### Positions and honors

#### Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Salerno	Department of Medicine, Surgery, and Dentistry Scuola Medica Salernitana	Salerno	Full Porfessor	2018	2023
University Hospital San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona	Hematology and Transplant Center	Salarno	Branch Chief	2010	2023

### Other awards and honors



Sent date: 11/07/2023 00.23

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

- ASOOM\_TO\_Azienda Ospedaliera Ordine Maurizio di Torino Rep. DG 05/09/2024-0000683.1
- 2009: Start CUP Award, University of Naples Federico II. Naples, Italy.
  - 2001: Award, Second International Congress on Glucocorticoid Induced Osteoporosis. Milan, Italy.
  - 1996: Award, Scientific Days at the Department of Medicine and Surgery, University of Naples Federico II event. Naples, Italy.
  - 1995: Oral presentation award. XXXV Meeting of the Italian Society of Hematology, Pavia, Italy.

**Grant**

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Abbvie	Hematology and Transplant Center, Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, Italy	2022	Hematology and Transplant Center, Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, Italy	Coordinator	40.000,00	<a href="https://docenti.unisa.it/024055/ricerca/progetti">https://docenti.unisa.it/024055/ricerca/progetti</a>
AAMDS Foundation	Hematology and Transplant Center, Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, Italy	2012	LOW-DENSITY GRANULOCYTES AND NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN AA AND MDS..	Collaborator	50.000,00	<a href="https://docenti.unisa.it/024055/ricerca/progetti">https://docenti.unisa.it/024055/ricerca/progetti</a>
Novartis	Hematology and Transplant Center, Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, Italy	2019	Potential roles of urokinase-type plasminogen activator receptor (upar) and high affinity formyl peptide receptor 1 (fpr1) in the cross-talk between kg-1a and bone marrow mesenchymal stem cells: an in vitro study in 2-d and by 3-d bioengineered scaffold cultivated in perfusion as a predictive models of acute myeloid leukemia	Coordinator	45.000,00	<a href="https://docenti.unisa.it/024055/ricerca/progetti">https://docenti.unisa.it/024055/ricerca/progetti</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Piemonte	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA

## 2.5 Research Collaborators n. 4

**Last Name:** Cignetti  
**First Name:** Alessandro  
**Title:** Collaborator  
**Nationality:** Italiana  
**Date of birth:** 02/03/1964  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 22.0  
**Scopus Author Id:**35498969000      **ORCID ID:**0000-0003-2109-1194      **RESEARCH ID:**M-2347-2016

**Last name at birth:**  
**Gender:** M  
**Country of residence:** ITALY  
**Country of Birth:** ITALY  
**Place of Birth:** TORINO

### Contact address

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Hematology Division, Mauriziano Hospital, Turin  
**Street:** VIA MAGELLANO 1  
**Postcode / Cedex:** 10128      **Town:** TORINO  
**Phone:**+393924471646      **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Turin	PhD	Oncology	1994	1998
University of Turin	Specialization / Specializzazione	Hematology	1990	1994
University of Turin	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine	1984	1990

### Personal Statement:

Dr Cignetti will be responsible for the selection of patients, for the design of preclinical trials of validation of the expanded method of PNA-PCR clamping.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AO Ordine Mauriziano	Division of Hematology	Turin, Italy	Hired Medical Specialist	1999	2023

### Other awards and honors

none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept



Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	University of Turin	2017	Diorama	Collaborator	500.000,00	www.airc.it

ASSEMBLEA Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

## 2.6 Research Collaborators n. 5

**Last Name:** MUSURACA

**First Name:** GERARDO

**Title:** Collaborator

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 28/06/1976

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 22.0

**Scopus Author Id:**6602731241

**ORCID ID:**0000-0003-1947-1032

**RESEARCH ID:**ADK-9808-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori"

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Translational Hematology Unit, Biosciences Laboratory

**Street:** Piero Maroncelli 40

**Postcode / Cedex:** 47014

**Phone:**3491617982

**Town:** Meldola

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna, Italy	PhD	Clinical and experimental Hematology	2006	2009
Alma Mater Studiorum, University of Bologna and Seragnoli Institute of Hematology, Sant'Orsola University Hospital Bologna, Italy	Specialization / Specializzazione	hematology	2001	2005
Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and surgery	1995	2001

### Personal Statement:

Dr Musuraca will be responsible for the selection of patients, for the design of preclinical trials of validation and for the design of co-culture studies and result interpretation.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori Dino Amadori IRST, meldola	Hematology unit	Meldola, FO	Head of Hematology Division	2019	2023

### Other awards and honors

Abstracts Reviewer and moderator of American Society of Hematology (ASH) meeting 2011  
September 2017, High specialization degree in Lymphomas



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte



Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Invited speaker at more than 30 National and International Conferences on Hematology  
 Organizer and scientific secretary of 14 International Conferences on Hematology  
 From February 2022 Adjunct Professor at the Hematology School of specialization  
 Reviewer for: Cancers, Current oncology, BMC pulmonary medicine, Biomedicines, Int J of Mol sci

**Grant**

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MIUR	IRST Meldola, IRCCS Istituto Seragnoli Bologna	2017	ID project (2017) Design of new personalized therapeutic approaches for diffuse large B-cell lymphoma RF-2016-02363730	Collaborator	250.000,00	www.miur.it
Eraparmed	Italy/France/Germany (IEO Milano, IRST Meldola, Centre Henry Becquerel)	2020	Rethinking personalized cancer therapy: targeting minimal residual disease in high-risk lymphoma patients EUDRACT 2021-005555-37	Collaborator	500.000,00	www.erapermed.com

ASOOW TO Aziende Ospedaliere Ordine Maurizio di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

## 2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

**Last Name:** SIMONETTI

**First Name:** GIORGIA

**Title:** Principal Collaborator under 40

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 21/06/1984

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 24.0

**Scopus Author Id:**35249415500

**ORCID ID:**0000-0001-6954-969X

**RESEARCH ID:**AAB-3071-2021

**Contact address**

**Current organisation name:** IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori"

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Translational Hematology Unit, Biosciences Laboratory

**Street:** via Piero Maroncelli, 40

**Postcode / Cedex:** 47014

**Phone:**3355244980

**Town:** Meldola

**Phone 2:**

### Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy	PhD	Molecular and Translational Medicine;	2009	2012
San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biotechnology	2003	2008

### Personal Statement:

Dr Simonetti will be responsible mainly of aim3. She will discover the role of different circRNA in tumorigenesis and drug sensitivity

### Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Above the Applicant Institution name, the name of the research center or laboratory where the research is carried out must be indicated.

### Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori"	Immuno-Hematology/Translational Hematology Unit, Biosciences Laboratory	Meldola (FC), Italy	Head of the Immuno-Hematology/Translational Hematology Unit (Unit name was changed in 2023)	2019	2023
IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori"	Biosciences Laboratory	Meldola, Italy	Senior researcher	2018	2018
"Alma Mater Studiorum" University of Bologna, Bologna, Italy	Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, Institute of Hematology	Bologna	Post Doctoral Fellow	2012	2018
Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York, USA	Department of Microbiology and Immunology	New York, USA	PHD student and Post doctoral fellow	2010	2012

### Other awards and honors

- 2022: Merit Statement, Aiace Foundation Award
- 2020: Best Poster, 5th ACC Meeting
- 2020-present: Preclinical coordinator of the ACC Hematology Working group
- 2019: Travel grant, 24th EHA congress
- 2016: Travel grant, 21st EHA congress
- 2015: ALFREDO SAIARDI 2015 Project Award
- 2014: Abstract Achievement Award, 56th ASH Meeting
- 2014 and 2016: Travel grant, XII and XIV SIES congresses
- 2013: Giuseppe Bigi 2013 PhD award, Italy
- 2011: Travel grant, Fondazione Cariplo
- 2011: Best poster, XIV iwCLL, Texas

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Hematology Association (EHA, Non-Clinical junior research fellowship)	University of Bologna	2014	Unraveling the genomic and metabolic complexity for personalized therapy of Acute Myeloid Leukemia	Coordinator	150.000,00	<a href="https://ehaweb.org/research/grants/recipients/">https://ehaweb.org/research/grants/recipients/</a>
Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna	University of Bologna	2015	Characterization and association of genetic and metabolic profiles for the personalized therapy of acute myeloid leukemia	Collaborator	15.000,00	<a href="https://www.nature.com/articles/s41375-021">https://www.nature.com/articles/s41375-021</a>





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396



Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Agbon PO, Azienza Ospedale, Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University of Bologna, (Alma Idea Junior Research grant)	University of Bologna, Bologna, Italy	2017	Study of the role and the interactome of CDC20 across cell cycle phases in acute myeloid leukemia models	Coordinator	20.000,00	<a href="https://www.irst.emr.it/it/tumori-e-gruppi-di-patologia/pelle?view=article&amp;id=348:giorgia-simonetti&amp;catid=581">https://www.irst.emr.it/it/tumori-e-gruppi-di-patologia/pelle?view=article&amp;id=348:giorgia-simonetti&amp;catid=581</a>
Ministry of Health (PNRR PoC grant)	IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola (FC), Italy	2022	A multi-omic approach for gene fusion detection in hematological malignancies: towards improved diagnostic screening and therapeutic targeting - FUSION-TARGET	Collaborator	1.000.000,00	<a href="https://areapubblica.cim.it/areaprogetti">https://areapubblica.cim.it/areaprogetti</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

## 2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

**Last Name:** Gaidano

**First Name:** Valentina

**Title:** Additional collaborator under 40

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 24/10/1985

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

**Scopus Author Id:**35086063300

**ORCID ID:**0000-0003-0701-7975

**RESEARCH ID:**EVY-4119-2022

**Contact address**

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Hematology Division, Mauriziano Hospital, Turin

**Street:** Largo Turati 62

**Postcode / Cedex:** 10128

**Phone:**+393335826718

**Town:** Torino

**Phone 2:**

### Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Turin, Turin, Italy	PhD	Molecular and Experimental Medicine	2017	2020
University of Turin, Turin, Italy	Specialization / Specializzazione	Internal Medicine	2011	2016
University of Turin	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine	2005	2010

### Personal Statement:

Dr Gaidano will be focused mainly on aim 1. She will be responsible for the design of new probes to be applied by flow cytometry

### Positions and honors

#### Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AO Ordine Mauriziano	Division of Hematology	Torino, Italy	hired medical specialist	2022	2023
AO Alessandria	Hematology Division	Alessandria, Italy	Hired medical specialist	2019	2022

### Other awards and honors

NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept



Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	University of Turin	2017	DIORAMA	Collaborator	500.000,00	www.airc.it

ASSEMBLEA Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Piemonte	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA

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

**Last Name:** BUONAMASSA

**First Name:** ROSA

**Title:** set up the most effective qPCR approaches for the expression evaluation of circRNAs in AML patients, according to the expertise in the field

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 17/11/1995

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

**Scopus Author Id:**00000

**ORCID ID:**0009-0009-7484-6723

**RESEARCH ID:**IQR-8537-2023

**Contact address**

**Current organisation name:** Universita degli Studi di Bari Aldo Moro

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Biosciences, Biotechnology and the Environment

**Street:** -

**Postcode / Cedex:** 70020

**Town:** Cassano delle Murge

**Phone:**+393468070905

**Phone 2:**

### Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Bari Aldo Moro	Master's Degree / Laurea Magistrale	biotechnology	2017	2022

### Personal Statement:

DR Buonamassa is responsible for setting up the most effective qPCR approaches for the expression evaluation of circRNAs in AML patients, according to the expertise in the field (PMID:36562080).

## Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Institute for Bioengineering of Catalunya	Molecular and cellular neurobiotechnology	Barcelona, Spain	internship trainee	2022	2022

### Other awards and honors

Global Thesis Prize 2020-2021, University of Bari



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept



Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

**Grant**

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

ASOOW\_Tor\_Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

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

**Last Name:** SCALA  
**First Name:** PASQUALINA  
**Title:** flow cytometry protocol optimization  
**Nationality:** Italiana  
**Date of birth:** 25/11/1993  
**Official H index (Scopus or Web of Science):** 5.0  
**Scopus Author Id:** NA  
**ORCID ID:** 0000-0001-6292-4186  
**RESEARCH ID:** HLP-7647-2023

### Contact address

**Current organisation name:** AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA"  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Hematology Unit  
**Street:** Via Salvador Allende, 43  
**Postcode / Cedex:** 84081  
**Phone:** +393332587640  
**Town:** Baronissi  
**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, Baronissi, Italy.	PhD	Translational Medicine	2019	2023
University of Salerno, Fisciano, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology	2016	2019

### Personal Statement:

Dr. Scala will collaborate mainly with unit 1 in developing aim 1, in particular she has the experience in flow cytometry protocol optimization, has an extensive knowledge in the identification and characterization of immune cell populations, and has a great expertise in 3D biomimetic complex in vitro co-culture systems (PMID: 36478848; PMID: 35188030; PMID: 36704300).

## Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Salerno	Department of Medicine, Surgery and Dentistry Scuola Medica Salernitana	Salerno	PhD student	2017	2023

### Other awards and honors

none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Grant

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

ASSTOIR - Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

## 2.17 Expertise Research Collaborators

### Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Cignetti Alessandro	Haploidentical cellular therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: Description of its use in high risk patients	Article	720-721	88	2013	10.1002/ajh.23483	23686413	8	F
SIMONETTI GIORGIA	Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome	Article	581-588	88	2013	10.1002/ajh.23458	23606215	277	O
Selleri Carmine	Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome	Article	581-588	88	2013	10.1002/ajh.23458	23606215	48	O
Cignetti Alessandro	The molecular and functional characterization of clonally expanded CD8+ TCR BV T cells in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)	Article	152-163	152	2014	10.1016/j.jclim.2014.03.001	24632064	17	O
SIMONETTI GIORGIA	Mouse models in the study of chronic lymphocytic leukemia pathogenesis and therapy	Review	1010-1019	124	2014	10.1182/blood-2014-05-577122	25006127	58	F
Lava Carmen	Kinase-inhibitor-insensitive cancer stem cells in chronic myeloid leukemia	Review	287-299	14	2014	10.1517/14712598.2014.867323	24387320	33	O
Storlazzi Clelia Tiziana	Genomic organization and evolution of double minutes/homogeneously staining regions with MYC amplification in human cancer	Article	9131-9145	42	2014	10.1093/nar/gku590	25034695	73	L
Gaidano Valentina	Expression of nucleoside-metabolizing enzymes in myelodysplastic syndromes and modulation of response to azacitidine	Article	621-628	28	2014	10.1038/leu.2013.330	24192812	71	O
Storlazzi Clelia Tiziana	t(15;21) translocations leading to the concurrent downregulation of RUNX1 and its transcription factor partner genes SIN3A and TCF12 in myeloid disorders	Article	NOT_FO UND	14	2015	10.1186/s12943-015-0484-0	26671595	14	L





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

ASCOM - Azienda Ospedaliera Ortopedica e Traumatologica - Ospedale Civile Maurizio - Torino - Rep. D. 05/09/2024 - 0000683.1

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MUSURACA GERARDO	Ofatumumab in poor-prognosis chronic lymphocytic leukemia: A phase IV, non-interventional, observational study from the European research initiative on chronic lymphocytic leukemia	Article	511-516	100	2015	10.3324/haematol.2014.118158	25596264	34	O
MUSURACA GERARDO	IL-17/IL-10 double-producing T cells: New link between infections, immunosuppression and acute myeloid leukemia	Article	NOT_FOUND	13	2015	10.1186/s12967-015-0590-1	26174551	15	F
SIMONETTI GIORGIA	Targeting Macrophages Sensitizes Chronic Lymphocytic Leukemia to Apoptosis and Inhibits Disease Progression	Article	1748-1760	14	2016	10.1016/j.celrep.2016.01.042	26876171	79	O
Selleri Carmine	Efficacy and safety of splenectomy in adult autoimmune hemolytic anemia	Review	374-380	11	2016	10.1515/med-2016-0068	NOT_FOUND	6	C
Fava Carmen	The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib	Article	797-805	92	2017	10.1002/ajh.24774	28466557	57	O
Cignetti Alessandro	Targeting Myeloid Differentiation Using Potent 2-Hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridine Scaffold-Based Human Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors	Article	6034-6055	61	2018	10.1021/acs.jmedchem.8b00373	29939742	42	O
Cignetti Alessandro	Targeting Acute Myelogenous Leukemia Using Potent Human Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors Based on the 2-Hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridine Scaffold: SAR of the Aryloxyaryl Moiety	Article	12701-12724	65	2022	10.1021/acs.jmedchem.2c00496	36162075	11	O
Fava Carmen	Residual peripheral blood CD26 <sup>+</sup> leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia patients during TKI therapy and during treatment-free remission	Article	NOT_FOUND	8	2018	10.3389/fonc.2018.00194	NOT_FOUND	62	O
Gaidano Valentina	Aberrant activation of ROS1 represents a new molecular defect in chronic myelomonocytic leukemia	Article	520-530	37	2013	10.1016/j.leukres.2013.01.014	23415111	6	O
Storlazzi Clelia Tiziana	MYC-containing amplicons in acute myeloid leukemia: genomic structures, evolution, and transcriptional consequences	Article	2152-2166	32	2018	10.1038/s41375-018-0033-0	29467491	56	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

ASCOM - Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024 - 00006331

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MUSURACA GERARDO	Efficacy of bendamustine and rituximab as first salvage treatment in chronic lymphocytic leukemia and indirect comparison with ibrutinib: A GIMEMA, ERIC and UK CLL FORUM study	Article	1209-1217	103	2018	10.3324/haematol.2018.189837	29674504	31	O
Selleri Carmine	Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma	Article	48-55	67	2018	10.1002/hep.29364	28714143	73	O
Selleri Carmine	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial	Article	781-794	20	2019	10.1016/S1470-2045(19)30152-4	31097405	203	O
Fava Carmen	Observational study of chronic myeloid leukemia italian patients who discontinued tyrosine kinase inhibitors in clinical practice	Article	1589-1596	104	2019	10.3324/haematol.2018.205054	30819917	42	F
Fava Carmen	Managing chronic myeloid leukemia for treatment-free remission: A proposal from the GIMEMA CML WP	Article	4280-4290	3	2019	10.1182/bloodadvances.2019000865	31869412	50	O
SCALA PASQUALINA	Longevity-Associated Variant of BPIFB4 Mitigates Monocyte-Mediated Acquired Immune Response	Article	S38-S44	74	2019	10.1093/gerona/glz036	31074771	12	O
Gaidano Valentina	Chronic myeloid leukemia stem cells	Review	1543-1556	33	2019	10.1038/s41375-019-0490-0	31127148	103	O
SIMONETTI GIORGIA	Aneuploid acute myeloid leukemia exhibits a signature of genomic alterations in the cell cycle and protein degradation machinery	Article	712-725	125	2019	10.1002/cncr.31837	30480765	27	F
Storlazzi Clelia Tiziana	Linear and circular PVT1 in hematological malignancies and immune response: Two faces of the same coin	Review	NOT_FO UND	19	2020	10.1186/s12943-020-01187-5	32228602	43	O
Cignetti Alessandro	CPX-351 treatment in secondary acute myeloblastic leukemia is effective and improves the feasibility of allogeneic stem cell transplantation: results of the Italian compassionate use program	Article	NOT_FO UND	10	2020	10.1038/s41408-020-00361-8	33024084	18	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

ASCOM - Azienda Ospedaliera Iera - Ordine Mauriziano di Torino - Rep. D. 05/09/2021 - 0000683

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Selleri Carmine	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	332	O
SCALA PASQUALINA	Circulating BPIFB4 Levels Associate With and Influence the Abundance of Reparative Monocytes and Macrophages in Long Living Individuals	Article	NOT_FOUND	11	2020	10.3389/fimmu.2020.01034	32547549	9	O
Storlazzi Clelia Tiziana	CircRNAs and Fusion-circRNAs in cancer: New players in an old game	Review	NOT_FOUND	75	2020	10.1016/j.cellsig.2020.109747	32860952	24	L
MUSURACA GERARDO	Ascend: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia	Article	2849-2861	38	2020	10.1200/JCO.19.03355	32459600	177	O
SIMONETTI GIORGIA	A WEE1 family business: Regulation of mitosis, cancer progression, and therapeutic target	Review	NOT_FOUND	13	2020	10.1186/s13045-020-00959-2	32958072	85	C
Gaidano Valentina	The synergism between DHODH inhibitors and dipyridamole leads to metabolic lethality in acute myeloid leukemia	Article	1-22	13	2021	10.3390/cancers13051003	NOT_FOUND	15	F
Gaidano Valentina	Targeting chronic myeloid leukemia stem/progenitor cells using venetoclax-loaded immunoliposome	Article	1-18	13	2021	10.3390/cancers13061311	NOT_FOUND	15	O
SCALA PASQUALINA	Stem cell and macrophage roles in skeletal muscle regenerative medicine	Review	NOT_FOUND	22	2021	10.3390/ijms221910867	34639203	9	F
MUSURACA GERARDO	Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi	Article	1214-1222	39	2021	10.1200/JCO.20.02465	33577377	45	O
SCALA PASQUALINA	3d biomimetic scaffold for growth factor controlled delivery: An in-vitro study of tenogenic events on wharton's jelly mesenchymal stem cells	Article	NOT_FOUND	13	2021	10.3390/pharmaceutics13091448	NOT_FOUND	4	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA



Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SCALA PASQUALINA	Supercritical emulsion extraction fabricated PLA/PLGA micro/nano carriers for growth factor delivery: Release profiles and cytotoxicity	Article	NOT_FO UND	592	2021	10.1016/j.ijpharm.2020.120108	33238193	19	O

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

Autocertificated

### 3 - Ethics

<b>1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES</b>	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
<b>2. HUMANS</b>	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	No
<b>3. HUMAN CELLS / TISSUES</b>	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
<b>4. PERSONAL DATA</b>	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	Yes
<b>5. ANIMALS</b>	
Does your research involve animals?	No
<b>6. ENVIRONMENT &amp; HEALTH and SAFETY</b>	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	No
<b>7. DUAL USE</b>	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

<p><b>8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS</b></p>	
<p>Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?</p>	<p>No</p>
<p><b>9. MISUSE</b></p>	
<p>Does your research have the potential for misuse of research results?</p>	<p>No</p>
<p><b>10. OTHER ETHICS ISSUES</b></p>	
<p>Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify</p>	<p>No</p>

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

<p><b>Eligibility</b></p>	
<p>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.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><b>Data-Related Questions and Data Protection</b> (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)</p>	
<p>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.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>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?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

<p>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?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>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?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>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.</p>	

## 5 – Description Project

### Summary description

The project is focused on the discovery of new biomarkers in Acute Myeloid Leukemia (AML) for disease monitoring, prognostication and identifications of molecules involved in drug sensitivity.

We will start by implementing our tool based on PNA-PCR clamping for the detection of a number of mutations and circRNAs and by developing probes that can be used for the detection of mutations by flow cytometry.

The development of new diagnostic tools will be accompanied by a phase of biomarkers discovery including circRNA that from our preliminary data we know are involved in drug responses and in the immune system regulation.

New biomarkers associated with particular mutations will be validated in different cohorts of patients affected by AML and their role in drug resistance or sensitivity will be established.



The project will provide experimental information on selective vulnerabilities of AML cells carrying specific mutations, thus guiding novel personalized therapeutic approaches.

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

Despite advancements in treating acute myeloid leukemia (AML) relapse is still common. Sensitive molecular analyses help to identifying reappearance of leukemic clone and early clinical intervention. We patented a method based on PNA-PCR clamping to detect IDH2 mutation. This technology is accurate, fast, and cheap and allows to monitor the mutations with a sensitivity comparable to droplet digital PCR (ddPCR). Venetoclax-based regimens represent a suitable scaffold for novel combination therapies. Multiple mechanisms can be responsible for resistance, including genetics, blast differentiation stage (PMID:31974170), and metabolic switch (PMID:33884374). Recent findings support the role of circular RNAs (circRNAs) generated from 'back-splicing' events, in drug resistance (PMID:35893233). Our preliminary data suggest that circPVT1-knockdown (KD) enhanced response to ATR1 inhibitor. We demonstrated that circPVT1 is significantly over-expressed in AML cases with high-copy number MYC amplification (with a worse prognosis) versus controls with normal karyotype (PMID:29467491). One of the circRNA function is to sponge microRNAs with a well-defined role in tumorigenesis. Our data suggest that circPVT1-KD silencing in AML cells reduces the release of the immune suppressive cytokines IL4, IL-6, and IL22, and enforced T-cell activation and killing in co-cultures. We found higher circPVT1 levels both in AML vs normal CD34+ cells and in vesicles from AML patients vs healthy subjects.

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

The proposal is built on the synergistic activity of four fully integrated research units that have a long-standing collaborative experience.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

The Torino research team (Unit 1) will perform the implementation of PNA-PCR clamping method (patent n° 102019000017840) to a wide spectrum of mutations focusing on the druggable ones or on the mutations with established prognostic role. Furthermore we will couple this method to other more sophisticated systems such as Real Time PCR, ddPCR and flow cytometry.

Unit 1 will also collaborate on the coupling of PNA probes with fluorescent dyes or particles labeled with fluorophores. They will be involved in flow-cytometry based analysis of mutated cells along with surface marker characterization and in cell sorting together with Unit 4. They also will be involved in the enrollment of AML patients, sample collection and clinical data analysis.

Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona (Unit 4) will be involved in enrolling AML patients, sample collection and clinical data analysis. (all Specific Aims). Moreover, they will be responsible for coupling of PNA probes with fluorescent dyes or particles labeled with fluorophores. They will also participate in flow-cytometry based analysis of mutated cells along with surface marker characterization and in the analysis of flow cytometry data from AML-T cell co-culture experiments. They will also implement these co-culture experiments by using 3D biomimetic in vitro models of bone marrow niche, already optimized by their group (10.1016/j.heliyon.2022.e11998).

The Research Team of the University of Bari (Unit 3) will be responsible for carrying out the work described in Specific Aim 2. They will extract RNA from primary (cell-sorted) samples and perform digital PCR analysis of a panel of circRNAs at multiple time points. They will analyze the data and correlate them with the patients' characteristics and clinical outcome.

IRCCS IRST research team (Unit 2) will ensure patients' enrollment across the study timeline, collection of patient's samples and data (all Specific Aims). In terms of experimental procedures, IRCCS IRST will collaborate to the validation of the implemented methods of PNA-PCR clamping on primary samples (Specific Aim 1) and will be responsible of Specific Aim 3: they will perform cell manipulation to downregulate circRNAs, drug tests, in vitro downstream assays, co-culture studies and evaluation. Moreover, they will perform single-cell RNA-seq procedures, sequencing and data analysis and interpretation of results. They will perform cell sorting of mutated cells that will be instrumental to Specific Aim 2 and 3 activities. Moreover, IRST will provide support in the strategic project steps towards further development of the patent.

Based on the proposed two-year project, the plan is to prepare further applications, creating an Academic and Industrial doctoral research training program supported by the PNRR and research and innovation program, training, inclusion and cohesion, with a particular focus on South Italy.

## 5.4 Specific Aims and Experimental Design


### Specific aim 1

Improving and expanding the applicability of the PNA clamping analysis in AML

Our PNA-PCR clamping method offers the opportunity of an accurate and sensitive detection of mutations. Specific aim 1 will expand the applicability of our method to the detection of other AML-related mutations. In particular we will focus on druggable mutations, mutations with an established prognostic significance or identified for playing a role in venetoclax resistance including NRAS, RUNX1, ASXL1. This simple method can be improved by moving from a basic PCR to Real Time PCR or to more sophisticated method such as ddPCR.

PNA can have further applications in the diagnostic setting including the development of a method based on flow cytometry for the rapid identification of mutations. To this end, we will couple our PNA-based detection, with fluorescent dyes with the aim of combining the detection of the specific mutations with surface antigen analysis. This method not only allows the detection of the mutation together with the presence of blast cells but provides direct information on the differentiation status of the mutated cells, which plays a role in response to therapy.

To achieve this goal, we will optimize protocols for PNA probe conjugation to fluorophores and/or conjugated antibodies using the most efficient methodology, between CODEX, direct conjugation, dUTP-CF dye conjugation, and FlowFISH. Moreover, we will next optimize this protocol for the simultaneous detection of PNA probes for mutations and circRNAs and

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

ASOOM\_10. Azienda Ospedale/Università Mauriziano  
surface markers for a comprehensive leukemic cell characterization. For circRNAs, we will employ FlowFISH or PrimeFlow methodologies, and the most efficient method will be used in further studies. This combined approach will also allow sorting of the mutated cells for downstream assays.

The method will be first validated for specificity and sensitivity on a spectrum of cell lines carrying the specific mutation and then on primary samples with diverse size of the mutated clones, selected on the base of a next generation sequencing analysis, that will also provide information on the frequency of the mutated clone. We will finally test the method for its applicability to cell sorting.

In order to generate and support knowledge-based development processes through the interaction with the public and private actors that contribute to the creation and distribution of that knowledge, IRCCS IRST has already entered into partnership framework agreements with key strategic players to facilitate match making (including Fondazione Golinelli and G Factor Accelerator; Scientifica Venture Capital and specific acceleration program; Deloitte Officine per l'Innovazione Srl and Health&BioTech Accelerator; Materias Srl).

### Specific aim 2

Applicability of the PNA-fluorescent probe method to biomarker discovery.

Our proposed research aims to investigate the circRNA expression profile associated with specific mutations, focusing on those entities already described as increasing cell proliferation, inhibiting apoptosis, providing drug resistance, or having a potential diagnostic and prognostic role or exerting immune-suppressive properties in AML (PMID:35893233). By Droplet Digital PCR, we will test a panel of selected circRNAs, either up- and down-regulated in AML patients, to assess their potential use in clinical practice in association with specific mutations detected at the DNA level. Since it has been demonstrated that AML patients carrying the IDH2 mutation are very responsive to venetoclax based therapies we will start from the circRNAs associated with IDH2 mutations, for which we already have PNA clamping available. The results will clarify the functional connections between DNA mutations and the circRNA profile, offering the opportunity to extend the PNA-PCR clamping at the cDNA level for specific circRNA targets. We will also investigate the possible role of IDH2 associated circRNAs in sensitizing cells to venetoclax.

This evidence will provide new PNA-PCR clamping applications to monitor the response to treatment of patients harboring specific mutations at the DNA level.

Moreover, the expression of circRNA detected at disease diagnosis will be monitored overtime during treatment (in MRD positive cases allowing the isolation of a small number of residual cells) and at disease evolution, if occurring. These results will allow investigate the role of selected circRNAs on drug resistance and leukemia progression.



### Specific aim 3

Clinical utility of the improved method: from biomarker research to personalized medicine approaches/therapeutic implications of the identified biomarkers

This Specific aim will validate the application of the improved method to the capture of circRNA expression by addressing the functional consequences of the identified associations between circRNA expression and specific gene mutations, along with its therapeutic exploitation. Based on the results obtained by combined PNA clamping PCR (Aim1) and circRNA quantification (Aim2), we will select circRNA overexpressed in specific AML subgroups, representing unmet clinical need, for further investigation, with the aim of identifying selective vulnerabilities. The top candidates will be selected based on their up-regulation in association with specific mutations and the persistence of expression after therapy in MRD positive cases/early relapse.

We will study the consequences of the candidate circRNA downregulation in cell lines representative of the associated molecular subtype. In case of verified selective vulnerabilities (n=2), we will further investigate the circRNA role in drug response, by silencing it in combination with venetoclax/azacitidine (or specific drug combinations). By investigating the transcriptional and metabolic consequences of circRNA-KD, we will identify circ-RNA-downstream pathway to be exploited



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

as therapeutic targets in the specific disease subtype. The results will guide the selection of FDA-approved drugs to be tested in vitro and validated ex vivo, on primary cells viably isolated using the specific PNA-based probe. This approach is expected to unravel selective vulnerabilities related to circRNAs expression that can be clinically investigated towards a precision medicine approach.

To understand whether the candidate circRNAs play a role in the crosstalk between leukemic cells and the immune microenvironment, by favoring immunosuppression, we will perform co-culture studies between T cells, isolated from healthy subjects and exogenously activated, and stable circRNA-knockdown (KD) AML cell lines. The analysis of AML cell number and of markers of T cell activation will provide a readout of the immunoregulatory role. Changes occurring at the level of specific T-cell subsets will be determined by single cell transcriptome profiling and intracellular cytokine analysis. Validation will be performed in primary AML samples selected on the specific mutation and by evaluating the residual cells after the co-culture by PNA -based mutation assessment and surface markers.

Our experimental approach will be first validated by analysing circPVT1 role in IDH2R140Q TF-1 AML cells. Indeed, based on the role of both IDH2 (established) and circPVT1 (highlighted by preliminary RNA-seq data) in the citric acid cycle, we expect a potential cooperation in the metabolic regulation. We will study the consequences of circPVT1 downregulation in this model alone and in combination with enasidenib (IDH2 inhibitor), ven/aza and the triplet. Moreover, we will further investigate the immunosuppressive role of the circular RNA by co-culture of T cells with circPVT1-knockdown (KD) IDH2R140Q TF-1.

### Experimental design aim 1



#### Task 1.1 Design of novel PNA probes

We patented the PNA-PCR clamping for the detection of IDH2 mutation. (1) PNA is able to hybridize very specifically with DNA. The binding PNA/DNA is more stable than DNA/DNA or DNA/RNA duplexes, but PNA sequences cannot be extended by a polymerase, therefore PNA/DNA duplex suppresses DNA amplification. This principle allows designing PNA-directed PCR clamping to discriminate wild-type from mutated sequences. (2,3) If PNA is designed on the wild-type sequence, a perfect matching between PNA and DNA occurs, and DNA amplification is strongly suppressed. In case of a mutated sequence, the amplification occurs. The method patented allows the identification of the R140 and R172 mutations of the IDH2 gene, using two simple PCR reactions. We conducted a blinded analysis of 96 DNA samples from AML patients. We compared, by a McNemar statistical test, the performances of the method with Sanger sequencing and ddPCR. Compared to Sanger sequencing, PNA-PCR clamping i) is more sensitive and accurate (sensitivity: 87.5% vs. 66.7% and accuracy: 96.9% vs. 92.3%, respectively, for PNA-PCR Clamping and Sanger sequencing); ii) has a lower limit of detection (1% vs. 20%, respectively, for PNA-PCR Clamping and Sanger sequencing), which allows the detection of even small percentages of mutated cells; iii) is faster and cheaper; iv) allows the analysis of a high number of samples simultaneously; v) shows a high simplicity level of data interpretation; vi) is within the reach of all diagnostic laboratories, as it requires simple and inexpensive tools. (1,2) In this project, we will expand the patent to other mutations, including SF3B1, IDH1, H-RAS, KRAS, NRAS, C-KIT, NPM1, ASXL1, RUNX1, TP53, and to more sophisticated diagnostic tools, such as PNA-based ddPCR and flow-cytometry.

#### Task 1.2 Coupling of PNA probes with fluorescence-based detection

We will couple the PNA with fluorescent dyes, with the aim of combining the detection of the specific mutations with surface antigen analysis. This method allows detecting the mutation in a specific cell type. To achieve this goal, we will optimize protocols for PNA probe conjugation to fluorophores and/or conjugated antibodies using the most efficient methodology, between CODEX, direct conjugation, dUTP-CF dye conjugation, and FlowFISH.

Moreover, we will next optimize this protocol for the simultaneous detection of PNA probes for mutations and circRNAs and surface markers for a comprehensive leukemic cell characterization. For circRNAs, we will employ FlowFISH or PrimeFlow methodologies, and the most efficient method will be used in further studies. This combined approach will also be further developed to allow sorting of the mutated cells for downstream assays. The method will be first validated for specificity and

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

sensitivity by making use of cell lines carrying the specific mutation and then on primary samples with diverse size of the mutated clones characterized by next generation sequencing analysis.

### Task 1.3 Technology transfer

We will move from the application of our patented PNA to the evaluation of the novel product in terms of the protection of intellectual property rights. To move towards commercialization, firstly we aim to apply for the next Deloitte's Health & BioTech Accelerator and G-Factor Call for Startups to exploit our research project. These are the leading acceleration programs in the Life Sciences industry. In addition, we have the option of submitting an application for the "Super Sapiens Day" through the Scientifica VC's Call4Ideas platform. This program acts as an investment portfolio that pools together several Venture Capital firms interested in financing research projects ranging from TRL 2 to 9. To achieve our goal, UO2 has already entered into partnership framework agreements with these key strategic players.

### Experimental design aim 2

#### Task 2.1 Association between mutations and circRNA expression in AML



To analyze the circRNA expression profile associated with specific mutations detected by PCR clamping, we will perform Droplet Digital PCR (ddPCR) on the cDNA obtained by reverse transcription of RNA extracted by flow-sorted cells, positive for each detected DNA mutation (about 100 patients). In detail, after flow-sorting and total RNA extraction, RNA amount and quality will be checked by the NanoDrop 1000 Spectrophotometer (ThermoFisher Scientific) and the Qubit fluorometer (ThermoFisher Scientific). The RNA will be reverse transcribed by using the SuperScript IV VILO Master Mix (ThermoFisher Scientific) and used in RT-ddPCR assays by using the QX200 Droplet Digital PCR System (BioRad) to evaluate the expression level of properly selected 37 circRNA molecules (see below), using HPRT as a reference gene. A panel of 37 circRNA molecules (see below) will be selected according to the present literature as having a role in cell proliferation, apoptosis, migration, cell cycle progression, drug resistance, and having significance as a prognostic marker in AML. A specific assay will be designed on the back-splicing junction of each circRNA, using divergent primers and probe, after validation on a commercial pooled sample of normal BM (ThermoFisher Scientific). The expression levels will be determined by QuantaSoft™ software (BioRad) after normalization with the reference and put into correlation with the specific mutation detected by PNA clamping. The results will clarify the functional connections between DNA mutations and the circRNA profile, offering the opportunity to extend the PCNA-PCR clamping at the cDNA level for specific circRNA targets. This evidence will provide new PCNA-PCR clamping applications to monitor the response to treatment of patients harboring specific mutations at the DNA level.

#### Task 2.2 Association between circRNA expression, disease status and prognosis

To address whether circRNA expression is associated with drug resistance and/or disease progression, we will monitor their expression overtime by ddPCR in the mutated clones (at diagnosis, in case of MRD+ response and disease evolution, if occurring). Moreover, we will perform association studies between circRNA expression at diagnosis and treatment res

Selected circRNA:

Circ-VIM,  
Circ-FOXO3,  
Hsa\_circ\_0004277  
Circ\_0009910, Hsa\_circ\_101141 (Circ-ANAPC7)  
Hsa\_circ\_104700/Hsa\_circ\_0005273 (Circ-PTK2)  
Hsa\_circ\_0100181 (CircPAN3)  
Hsa\_circ\_0035559 (Circ-ANXA2)

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

ASOOW\_TO\_Azienda Ospedale/era Ordine Maurizio/ano di Torino/Rep. DG 03/03/2024/09000683

Hsa\_circ\_0000488 (Circ-DLEU2)  
Circ\_0000370  
Hsa\_circ\_0006332 (CircMYBL2)  
Hsa\_circ\_0075001  
Hsa\_circ\_0004136  
Hsa\_circ\_0001346 (circRNF13)  
Hsa\_circ\_0121582  
Hsa\_circ\_100290  
Hsa\_circ\_0079480  
Hsa\_circ\_0002483  
circBCL11B  
CircATAD1  
CircPLXNB2  
CircRNF220  
Circ\_KCNQ5  
Hsa\_circ\_0003602  
Circ\_0040823  
Circ-SFMBT2  
has\_circ\_075001 (CircNPM1)  
CircCRKL  
Circ\_0004136  
CircSPI1  
Circ\_0005774  
CircHIPK2  
CircFOXO3  
CircPOLA2  
CircFBXW7  
CircPLXNB2  
CircPVT1



### Experimental design aim 3

#### Task 3.1 Functional role of selected circRNAs in leukemic cells

To understand the functional role of the selected circRNAs in specific AML molecular subgroups, we will downregulate them by transient (antisense oligonucleotides/small interfering RNA) or stable (lentiviral vectors) depletion (according to the cellular models to be used, in their susceptibility to infection and the genomic location of the selected circRNAs). The targeting sequence will be designed on the circRNA junction to spare the transcript's correspondent linear isoforms. Selective vulnerabilities will be verified by comparing the sensitivity to circRNA-KD of the AML molecular subgroup of interest and unrelated ones. Cells will be analyzed for proliferation (luminescence-based enzymatic test and cell cycle analysis by propidium iodide, PI), apoptosis (AnnexinV-PI staining), differentiation capacity (expression of myeloid surface markers by flow cytometry). The transcriptomic and metabolic profiles of KD and control cells will be captured by total RNA-seq (Illumina platform) and mass spectrometry. Integrating transcriptomic and metabolomic data by network-based approaches (7) will reveal essential pathways regulated by circRNAs in the analyzed molecular subgroups.

#### Task 3.2 Drug-based targeting of pathways regulated by circRNAs

Since circRNA targeting cannot be directly translated into clinical practice, we will use EMA/FDA-approved drugs acting on the same pathways. All compounds will be tested in duplicate using a 7-point 1:3 dilution series starting at a nominal test concentration of 10  $\mu$ M. Cell viability will be measured by luminescence-based methods at 48-72h. Data analysis will focus on compounds with high activity in the molecular subtypes of interest, thus suggesting a potential dependency. We will also

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

ASOOW\_Tor. Azienda Ospedale L'era Ordine Maurizioano di Torino - Rep. Df. 057/057/2024.00000883.1

Conduct drug tests on healthy peripheral blood mononuclear cells and commercially available CD34+ cells to exclude potential toxicities. Drug combinations (e.g., enasidenib, venetoclax/azacitidine) will also be evaluated. Synergy will be calculated by Combination Index and Bliss Score. Promising results will be validated in ex vivo assays on primary AML samples (n>=5), by combining apoptosis and surface marker detection to evaluate the drug consequences on malignant and immune cells.

### Task 3.3 circRNAs in the crosstalk between leukemic and immune cells

To study the role of the selected circRNAs in the AML-host interaction, we will co-culture the engineered AML cell lines with healthy donor pre-activated T cells (either pan T-cells or selected CD4+, CD8+ or naive T-cells) according to our preliminary data (tumor: T-cell ratio = 1:1). We will analyze the magnitude of the T-cell activity by flow cytometry (counting beads and flow cytometry), hence the maturation phenotype (e.g., CD45RO, CCR7, CD62L), the expression of activator (CD25, CD69, HLA-DR), effector (e.g., IFN- $\gamma$ , Granzyme B; Perforin, IL-2), and inhibitory molecules (e.g., LAG3, TIGIT, PD1) by flow cytometry. Changes in the transcriptional profile of both leukemic and immune cells will be captured by single-cell (sc)RNA-seq (10x genomics and Illumina platform). We will then validate the results in an autologous setting by co-culturing genetically engineered primary leukemic cells with autologous exogenously expanded (IL-2) labeled T-cells (pan or selected subsets). After treatment with PA targeting agents (or vehicles), T-cell proliferation, differentiation, and phenotype will be addressed with cytokine release by the Ella automated-immunoassay system.

### Picture to support preliminary data

Preliminary.pdf

### Hypothesis and significance



The breakthrough hypothesis of this project is that it is possible to address in a robust and reliable way the expression level of circRNAs in leukemic cells carrying a specific mutation and with defined surface phenotype.

Recent technological advancements have allowed coupling the detection of the transcriptional and molecular profile (e.g. single-cell RNA analysis coupled with long-reads sequencing), thus allowing to know the presence of a specific mutation in a cell with a certain transcriptional program. However, most of these protocols do not allow circRNA analysis due to the capture of RNA molecules by the polyA sequence. In addition, even when circRNA detection is possible, their quantification from RNA-seq data remains not accurate, despite the development of a number of pipeline of analysis.

The project has the ambition to combine the detection of a specific mutation on DNA with protein marker analysis on the cell surface and circRNA expression at RNA level in the same sample by a targeted expression panel. This is achieved by: (i) fluorescence-conjugated probes allowing the study of surface protein profile in the same tube; (ii) a flow cytometry-based approach to isolate cells based on the presence of a specific mutation (and phenotype).

The combination of molecular and surface profile characterization both at AML diagnosis and post therapy re-evaluation allows distinguishing pre-leukemic mutations (e.g. ASXL1), which are often present in persons with age-related clonal hematopoiesis and can be found in non-malignant cells even at complete remission (PMID:29601269), from residual or expanding leukemic clones, thus providing more accurate and informative MRD results, able to guide timely therapeutic interventions. Among them, immunotherapies represent good candidates to control small clones when administered to patients lacking resistance factors (e.g. circRNA) in their disease profile. Therefore, the identification of molecular-subgroup-specific circRNAs with a role in drug resistance and immune evasion may suggest novel biomarkers for disease monitoring and therapeutic strategies.

Moreover, we expect that our results provide the rationale for designing therapeutic interventions targeting circRNAs (e.g., nanoparticle delivery of small interfering RNAs/antisense oligonucleotides) or their downstream pathways, to be tested in vivo, in preclinical models, and ultimately in patients. The project results will have a strong scientific interest and therapeutic potential on all solid and hematological cancers carrying the same mutations and/or relying on the investigated circRNAs for their aggressiveness and immune suppressive properties.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

ASOOM\_rtr; Azienda Ospedaliera Ordine Maurizioiano di Torino - Rep. Dg-T0570972024.0000983.1

## 5.5 Methodologies and statistical analyses

### Methods of data collection

The project will generate immunophenotype, genetic, transcriptomic, and metabolomic data and collect patients' clinical information.

Immunophenotype data will be obtained by flow cytometry analysis of primary cells (under different experimental conditions, as reported in Specific Aim 1 and 3) after surface staining with markers of leukemia or T cell activation.

Genetic information will be obtained by PNA PCR clamping and RNA-seq.

Raw reads from RNA-seq will be processed; then transcript abundance will be estimated with Kallisto, and differential gene expression analysis will be performed by DESeq2.

scRNA-seq data will be analyzed by Seurat, gene expression changes will be determined by DESeq2, and immune cell annotation will be performed by clustifyr.

The standards adopted for data generation (e.g., internal controls, intermediate quality steps) and the methodologies and software (e.g., validated pipelines) for analysis will ensure raw and processed data interoperability. Moreover, formats and software enable both sharing and long-term validity of data. In particular, raw data allows reuse by means of more advanced pipelines and tools that may be developed in the future. Molecular data will be stored in a private cloud environment providing (at least) redundant storage within the same building. The data collection and sharing architecture will be defined by adopting the FAIR (Findability, open Accessibility, Interoperability, Reusability) policy and guaranteeing safety and security in compliance with EU GDPR and the national legislation.

The Personal Data and Human Biological Samples will be collected with prior voluntarily given informed consent.

Demographic and clinical data, including disease subtype, comorbidities, white blood cell count, karyotype, treatment and its response, and survival data (patients without event will be censored at the date of last follow-up or last evaluation of disease) will be collected through the online RedCUP Case Report Form, which is certified, for data safety and privacy set by international law.

### Statistic plan



The sample size was not determined by formal analysis; we used the maximum number of available subjects to practical limitations, including the number of patients that were feasible to enroll in the study period, the quality and quantity of sample material. Based on these conditions, about 100 patients will be feasible to enroll in this study, and different scenarios were analyzed to assess sufficient power. However, taking account of the high heterogeneity of mutation percentages derived from previous literature (ranging from 3.5% for SF3B1 to 30% for NPM1), it was not suitable to calculate an appropriate prior power for this project.

Based on that, some results may need further validation in the future.

In vitro assays will be repeated in at least three independent experiments.

### Statistical analysis

Diagnostic tests equivalency or superiority will be assessed by McNemar statistical test. In specific aim 2 for the comparisons among mutated and wild-type subgroups of different circRNAs, parametric tests as Student paired two-tailed t-tests will be used if data follow a normal distribution. We will use Kruskal-Wallis and Dunn's multiple comparisons post-test or the Mann-Whitney test for data not following a normal distribution. Differential circRNAs ( $P < 0.05$ , false discovery rate (FDR)  $< 0.05$ ) will be sorted according to logFoldChange values ( $|\log FC| > 1$ ) to identify significantly different expressions. Differential analyses will be presented in a graph (heat map and volcano plots) to help interpret data. The expression of circRNAs collected at different time points during treatment will be analyzed through repeated measures by ANOVA or Friedman's test, depending on the shape of the distribution. The correlation between response to therapy and baseline

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

ASOOW\_T0\_Azienda OspedaleLiera Ordine Maurizioano - Rep. DG 05/09/2024.000083.1

circRNAs will be evaluated using penalized logistic regression (ridge or elastic net) to prevent extreme values of the regression coefficients in the model, corrected by the presence of mutations. The appropriate score for goodness of fit will be calculated. In the analysis of each aim, for continuous variables of all of the experimental purposes, the arithmetic means and standard deviation (SD), as well as median value and minimum-maximum statistics, will be presented. In summary tables for categorical variables, counts and percentages will be calculated. Shapiro-Wilk normality test will be used to assess data distribution. Categorical data will be analyzed using the chi-square or Fisher test. For specific aim 3, IC50 values will be calculated by GraphPad Prism software. Parametric tests, such as Student paired two-tailed t-test and ANOVA with multiple test correction, will be used for data analysis. P-values smaller than 0.05 will be considered significant. Statistical analysis of the results will be performed using R software (the latest version available at the analysis time) and Stata software 15.1/SE for Windows (StataCorpLLC, College Station, TX, USA).

### Timing of analysis data

The project will last 24 months.

The enrollment of patients will last 18 months (from month 1) in order to have at least 3 months to assess the response to therapy in all the patients enrolled and 3 months for data analysis on outcomes.

Data analysis will start at month 12.

Dissemination will start at month 21



### 5.6 Expected outcomes

From the study, we expect to implement the diagnostic tools by developing new technologies that are increasingly rapid and available on a large scale. Apart from the known molecular markers that characterize acute leukemias, new biomarkers will be discovered which are useful for the stratification of patients, for the prediction of specific treatment responses, and for the identification of new mechanisms of drug resistance. Pharmacological studies combined with circRNA downregulation will suggest a safe therapeutic window for tailored treatment approaches in AML molecular subgroups worth exploiting to target leukemia with acceptable tolerability. Moreover, the project is expected to unveil circRNAs as oncogenic stimuli inside AML cells and in their crosstalk with the immune system). Such a result will provide the rationale for the design of targeted therapeutic interventions (e.g. nanoparticle delivery of small interfering RNAs/antisense oligonucleotides) to be tested in vivo in preclinical models and, ultimately, in patients. This strategy will act on the good and the bad, to weaken the malignant cells and reactivate the anti-tumor immune response.

### 5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Difficulties in obtaining primary AML samples. The constructive collaboration between the Hematological Institutions involved in the project will secure the collection of samples, along with patients' clinical, biological and cytogenetic information. Moreover, if the accrual of patients will not reach the expected number, after the first year of the project we will use, as a preventive measure, the clinical data and residual samples from 50 AML patients already collected for research purposes, under appropriate anonymization procedures to achieve the goals of Specific Aim 2.

- Difficulties in engineering primary AML cells in order to downregulate circRNAs (Specific Aim 3). In that case, we will consider the option of a transient downregulation, followed by washout and co-culture with the autologous T cells (24-48h).
- For patients with a very low concentration of extracted RNA from flow-sorted mutation-positive cells, we could encounter problems with efficient reverse transcription and ddPCR results for circRNA detection. To circumvent this problem, we could use the One-Step RT-ddPCR Advanced kit for probes (Bio-Rad) that improves the sensitivity, efficiency, and specificity of ddPCR reaction, allowing RT reactions after the partitioning of RNA within droplets.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

ASOOM\_TO\_Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Di Torino Rep. Dg 057097/2024/0000883

## 5.8 Significance and Innovation

The first innovation of the project consists into the development of new methodologies and techniques aimed at improving the molecular characterization of AML patients including a revolutionary tool based on the use of fluorescent PNA coupled with flow cytometry for the detection of mutations at the single cell level. Moreover the development of PNA PCR clamping and PNA ddPCR for high sensitive detection of mutations and for the quantification of circRNAs. The second innovative aspect is related to the discovery of circRNA as biomarkers of disease and of treatment response or resistance.

Finally, the approach to discover vulnerabilities of leukemic cells through the understanding of the biological role of specific circRNA and their function in regulating critical processes represents an innovative approach to design future therapies.

## 5.9 Bibliography



- 1) Petiti J, et al. Highly Sensitive Detection of IDH2 Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med.* 2020 19;9(1):271.
- 2) Orum H. PCR clamping. *Curr Issues Mol Biol.* 2000 2(1):27-30.
- 3) Petiti J, et al. Detection of SF3B1p.Lys700Glu Mutation by PNA-PCR Clamping in Myelodysplastic Syndromes and Myeloproliferative Neoplasms. *J Clin Med.* 2022 Feb 25;11(5):1267.
- 4) Lux S, w et al. Deregulated expression of circular RNAs in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2021, 9;5(5):1490-1503.
- 5) Singh V, et al. Circular RNAs in acute myeloid leukemia. *Mol Cancer.* 2021 18;20(1):149.
- 6) Yeh SC, Cheong FJF, Tay Y. Circular RNAs and Untranslated Regions in Acute Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2023,6;24(4):3215.
- 7) Simonetti G, et al. Integrated genomic-metabolic classification of acute myeloid leukemia defines a subgroup with NPM1 and cohesin/DNA damage mutations. *Leukemia.* 2021 Oct;35(10):2813-2826
- 8) Tolomeo D, et al. circPVT1 and PVT1/AKT3 show a role in cell proliferation, apoptosis, and tumor subtype-definition in small cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2023 Jul;62(7):377-391
- 9) Traversa D et al. Unravelling similarities and differences in the role of circular and linear PVT1 in cancer and human disease. *Br J Cancer.* 2022, 126(6):835-850.
- 10) Ghetti M, et al. Linear and circular PVT1 in hematological malignancies and immune response: two faces of the same coin. *Mol Cancer.* 2020, 30;19(1):69.
- 11) Ye F, et al. Screening and validating circular RNAs that estimate disease risk and treatment response of pediatric acute myeloid leukemia: a microarray-based analyses and RT-qPCR validation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 Jun 26.
- 12) Rahmati A, et al. Circular RNAs: pivotal role in the leukemogenesis and novel indicators for the diagnosis and prognosis of acute myeloid leukemia. *Front Oncol.* 2023 Apr
- 13) Mi Z, et al. Circular RNA detection methods: A minireview. *Talanta.* 2022
- 14) Das A, et al. Quantification of Circular RNAs Using Digital Droplet PCR. *J Vis Exp.* 2022

## 5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

AIM1

Task 1.1 Design of novel PNA probes (month 1-6)

Task 1.2 Coupling of PNA probes with fluorescence-based detection (month 1-18)

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

Task 1.3 Technology transfer (month 13-24)

AIM2

Task 2.1 Association between mutations and circRNA expression in AML (month 1-21)

Task 2.2 Association between circRNA expression, disease status and prognosis (month 19-24)

AIM3

Task 3.1 Functional role of selected circRNAs in leukemic cells (month 1-18)

Task 3.2 Drug-based targeting of pathways regulated by circRNAs (month 6-24)

Task 3.3 circRNAs in the crosstalk between leukemic and immune cells (month 6-24)

### Milestones 12 month

M1.1 Novel PNA probes

M1.2 Validation of 50% of PNA probes for PNA-RT-PCR, ddPCR and flow cytometry

M1.3 50% of patients enrolled

M2.1 Validation of designed ddPCR assays on control samples

M3.1 circRNA downregulation in AML cell lines

### Milestones 24 month

M1.4 Validation of 100% of PNA probes for PNA-RT-PCR, ddPCR and flow cytometry

M1.5 100% of patients enrolled

M1.6 Implementation and development of new patents

M1.7 Dissemination of results

M2.2 circRNA profile associated with AML-specific mutations

M2.3 List of circRNAs having a prognostic significance

M3.2 Report on drug sensitivity of circRNA-KD cell lines

M3.3 Immunomodulatory role of the selected circRNAs in AML

### Gantt chart

Gantt chart.pdf



## 5.11 Equipment and resources available

### Facilities Available

UO1 will share its infrastructure for the experimental sample and data logistics and management, including the platform for eCRF for data collection. UO1 is equipped with a cell culture room with laminar flow hoods, incubators, optical and confocal microscopes. A space is dedicated to liquid nitrogen containers for cell storage. A fully equipped laboratory for molecular biology is available including instruments for Real Time PCR, droplet digital PCR (ddPCR), Next Generation Sequencing (NGS). Additional instruments like ChemiDoc, instruments for flow cytometry, proteomic analysis are available. A fully equipped metabolomic facility called "Atlantis" is available in the department of Clinical and Biological Sciences.

UO2 is equipped with: a cell culture room (4 biohazard laminar flow hoods, 3 CO2 incubators, optical microscope), a controlled space for liquid nitrogen containers and sample biobanking, Synergy H1 Multi-mode Reader (ASHI), ChemiDoc



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

ASOOW\_Torino - Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. Di 05/09/2024 00:06:53

MP Imaging System (Bio-Rad), automated ELISA platform (Ella instrument), a confined room for the manipulation of genetically modified microorganisms (4D-Nucleofector, hoods, ultracentrifuge). The following core facilities are available: flow cytometry (ThermoFisher Attune NxT and BD FACSMelody Cell Sorter) sequencing (Illumina NextSeq 550, NovaSeq 6000, Chromium controller 10x genomics, Hamilton Genomic STARlet workstations and internal cloud server for data storage. A Dissemination and Communication Manager and the Technology Transfer Office at UO2 will support the team. UO3 takes advantage of the following equipment: 1) ddPCR (QX200 System); 2) one Roche LightCycler 96 Real-Time PCR device; 3) two Bio-Rad T100 Thermal Cyclers; 4) ChemiDoc XRS+ imaging system (Bio-Rad); 4) Qubit 2.0 fluorometer (ThermoFisher); 5) Nanodrop ND-1000 spectrophotometer (ThermoFisher); 6) cell culturing room equipped with flow laminar hood, CO2 incubator, optical microscope, and liquid nitrogen containers for cell storage; 7) -80 refrigerator for patient RNA samples storage.

UO4 is equipped with all required instruments for this projects, including: Class II Biological Safety Cabinets and CO 2 incubators; magnetic cell separator; BDFACSVerse, Beckman Coulter Navios EX, and DxFlex Flow Cytometers; plate readers for colorimetric and immunoassays; benchtop centrifuges; SH800S Cell Sorter (SonyBiotechnology) for cell sorting, thermocyclers; and LightCyclers (Roche) for RT-qPCR.

#### Subcontract

no subcontracts have been requested

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

The extensive experience of the team members within the different Units will provide all necessary help to achieve the project-specific aims. The project will bring together highly-experienced scientists in clinical and pre-clinical research, with complementary skills in molecular, immunological aspects, and in vitro/ex vivo functional studies in onco-hematological malignancies. The knowledge network of clinicians, experimental hematologists, and geneticists will synergize in achieving all the aims proposed in the study.



Dr. Gaidano's research is focused on identifying new targets to induce synthetic lethality in AML. She has experience in flow cytometry and in designing new probes for innovative applications.

Dr Cignetti has large experience in the treatment of AML patients and in designing new preclinical trials. He is mandatory for the selection of patients and for the validation of new biomarkers. Prof Fava has great experience in the molecular biology field with particular reference to ddPCR. She will be responsible for implementing PNA-PCR clamping in the most innovative technologies.

Prof. Storlazzi's research focuses on identifying novel unconventional transcripts (including long non-coding RNAs, fusion, and circular RNAs) accompanying genomic aberrations with a role in tumorigenesis. The role of her research group (Dr. Buonamassa) in the project will be crucial to set up the most effective qPCR approaches for the expression evaluation of circRNAs in AML patients, according to the expertise in the field (PMID:36562080).

Dr. Musuraca is a highly experienced physician with an active role in both clinical and pre-clinical research studies. His major pre-clinical research focus is the role of T cell subsets in infections and immune suppression in onco-hematological patients (PMID:26174551). His expertise will be crucial for the design of co-culture studies and result interpretation. Dr. Simonetti's research focuses on multi-omics (genomics, transcriptomics, metabolomics)-based identification and pre-clinical validation of therapeutic targets for personalized medicine approaches in AML, including those involved in the crosstalk between blasts and immune cells (PMID:34193978,33917342). She is co-PI of a previous PNRR-PoC project and she is attending an entrepreneurship and innovation school for scientists.

Prof. Selleri has a long-lasting clinical experience in AML and hematological malignancies (PMID:36618908) that will be

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

ASOOM\_Tor. Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino  
 relevant for patient enrollment and for the interpretation of the impact of molecular and functional data on patients' treatment and outcome. Dr. Scala who has experience in flow cytometry protocol optimization, has an extensive knowledge in the identification and characterization of immune cell populations, and has a great expertise in 3D biomimetic complex in vitro co-culture systems (PMID: 36478848; PMID: 35188030; PMID: 36704300).

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

### What is already known about this topic?

Several circRNAs play a potential role as an oncogene or a tumor suppressor gene in AML, with an involvement in drug resistance (PMID:34794438). The downregulation of specific circRNA or their downstream axis is able to kill AML cells and/or increase their sensitivity to therapy. Few associations between AML molecular subtypes (e.g. FLT3-ITD AML) and circRNAs have been reported. Conversely, gene mutations shape AML biological and immunogenic properties, thus regulating both the aggressiveness of their phenotype and their communication with the surrounding microenvironment. For example, IDH2R172 has been recognized as a molecular subtype-defining mutation in AML (PMID:27276561). Moreover, evidence is available through the literature regarding the immunoregulatory role of circRNA under infection, inflammatory conditions, and autoimmune diseases and little information is also available on their function in the crosstalk between leukemia and the immune microenvironment (PMID:35893233).

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



The research group has already characterized the role of circRNA PVT1. (8-10) We have demonstrated that the upregulation through genomic amplification or rearrangements and/or increased transcription provides a proliferative advantage to malignant cells in many types of leukemia. In addition, PVT1 and circPVT1 regulate immune responses. Recently many circRNA have been demonstrate to be implicated in for sensitivity in acute myeloid leukemia. (11) in line with this study, Rahamati et al (12) identified circRNA as biomarkers and therapeutic targets in AML. Data regarding the mechanisms regulating circRNA expression and their immune-modulatory role are more immature. Traditional methods such as northern blotting, RT-qPCR, and microarray analysis provide useful but limited information. (13). There are few reports in literature regarding the use of more sophisticated tools , including ddPCR, for the quantification of circRNAs. (14)

### What this research adds?

The research project will provide robust knowledge on the expression and functional role of circRNAs not only in IDH2 mutated AML patients but in a spectrum of genetically characterized patients at diagnosis and during treatment. The association between recurrent point mutations at the DNA level, the leukemic cell surface profile and circRNA expression in patients is largely unexplored. This research will provide an unprecedented tool for detection of several mutated clones, tracking of residual leukemic cells with high sensitivity and specificity, even when they represent rare populations, coupled with monitoring of disease biomarkers. Moreover, it will significantly expand our knowledge on the role of circRNAs in leukemogenesis and their potential values as regulators of patients' specific pathogenic mechanisms in AML, to be targeted by personalized medicine approaches.

### Details on what this research adds

The first achievement of the project is the technological development of methodologies able to improve the molecular characterization of AML patients including a revolutionary tool based on the use of fluorescent PNA coupled with flow cytometry. This method represents a very important advance in the field of diagnosis and characterization of AML by allowing to rapidly identify mutations, to identify the mutated cellular subtype, in case of multiple mutations it can distinguish between single or multiple clones. It can monitor the resistant clones. Finally, in the field of research, it allows to sort the

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

ASOOW\_TO\_Azienda Ospedaliера Ordine Mauriziano Di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I

mutated cells and therefore to work on selected subclones. An additional important achievement of the project is to characterize the pathogenetic role of circRNAs in AML. The project is aimed not only at identifying biomarkers of treatment response but at understanding their biological significance in the pathogenesis of the disease.

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

The project will provide experimental information on selective vulnerabilities of AML cells carrying specific mutations, thus guiding novel personalized therapeutic approaches in AML. The focus on FDA approved agents in the in vitro/ex vivo analysis will speed up the translation to patients. This fulfills two unmet clinical needs, i.e improving the arsenal of targeted therapies for AML patients, especially in case of drug resistance/relapse and avoiding on-target off-tumor toxicities, that can be overcome by defining a therapeutic window to selectively hit leukemic cells, based on a deep knowledge of their dependencies. As a consequence, improved clinical outcome and quality of life will result in longterm economic savings for public health.

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

The project will provide innovative technologies for detection of new biomarkers. The possibility of detecting mutations by flow cytometry, the development of new tools available in all labs based on PNA clamping, the development of ddPCR methods for circRNAs detection will offer a great advantage in the diagnosis and prognostication of acute leukemia patients. In the meantime, the possibility to identify resistant mutated clones after therapy (i.e by flow cytometry) will offer the advantage of using selective drugs. This project will offer advantage for patients' cure in terms of diagnosis, prognosis, and design of novel therapeutic strategies through a profound knowledge of the cell vulnerabilities.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

## 6 - Budget

ASOOM\_TO

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
Staff Salary	98.321,00	98.321,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	425.000,00	0,00	425.000,00	42,50
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	28.000,00	0,00	28.000,00	2,80
3b Supplies	435.566,00	0,00	435.566,00	43,56
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	2.500,00	0,00	2.500,00	0,25
7 Travels	12.200,00	0,00	12.200,00	1,22
8 Publication Costs	15.000,00	0,00	15.000,00	1,50
9 Dissemination	13.000,00	0,00	13.000,00	1,30
10 Overheads *	58.734,00	0,00	58.734,00	5,87
11 Coordination Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	1,00
<b>Total</b>	<b>1.098.321,00</b>	<b>98.321,00</b>	<b>1.000.000,00</b>	<b>100,00</b>

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

### Report the Co-Funding Contributor:

Unit 1: 1 month/year of Dr Cignetti's salary, 1 month/year of Dr Gaidano's salary, 1 months/year prof Fava's salary, 1 month/year of Prof Cilloni's salary

unit 2: a total of 3.2 months/year of: bioinformatician, physician and biologist.

unit 4: 1 month/year of Prof Selleri's salary

Budget Justification	
1 Staff Salary	1 month/year of Dr Cignetti, Dr Gaidano, Prof Fava and Prof Cilloni (unit 1) 3.2 months/year of the following: 1 bioinformatician, 1 physician, 1 biologist (unit 2) 1 month/year of Prof Selleri ( unit 4)
2 Researchers' Contracts	4 contracts for expert researcher for 2 years/each ( 40.000 euro/year/each) in each unit of the project. 1 PHD student for Unit 3 and 1 contract for a technician for unit 4
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

2a.2 Equipment (buying)	Centrifuge, Qubit, Nanodrop
3b Supplies	material for cells culture and co-culture, cell engineering, in vitro assays (viability, proliferation, apoptosis, CFU) RNAseq, Metabolomics by Mass Spec,
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	management of biological data for unit 2 and 3
7 Travels	National and international meetings related to the project. meetings for dissemination of results
8 Publication Costs	costs for submission of papers and abstracts
9 Dissemination	organization of meetings for disseminating the results of the projects
10 Overheads	overheads requested by the institutions ( 7% for Unit 1 and 4, 5% for unit 2 and 3
11 Coordination Costs	cost for shipment of samples, organization of calls and meetings for reporting the results, collection of data from the centers

ASCOMETRO Aziende Ospedaliere - Ordine Mantovano - Rep. DG 05/09/2024.0000683.1



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

ASOUM - Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. Dg. 09/09/2024 - 0000683.1

Proposed total budget UO1 Institution: Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino (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	55.592,00	55.592,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	33,29
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	122.316,00	0,00	122.316,00	50,89
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,25
8 Publication Costs	3.200,00	0,00	3.200,00	1,33
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	2,08
10 Overheads	16.824,00	0,00	16.824,00	7,00
11 Coordination Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	4,16
<b>Total</b>	<b>295.932,00</b>	<b>55.592,00</b>	<b>240.340,00</b>	<b>100,00</b>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

A0000110 - Azienda Ospedaliera Ortopedica Traumatologica di Torino - Torino - DO-05/09/2024 - 0000683 - I

### Budget Justification

1 Staff Salary	1 month/year of each of the following: Dr Cignetti, Dr Gaidano, Prof Fava, Prof Cilloni
2 Researchers' Contracts	a contract for a researcher for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not requested
3a.2 Equipment (buying)	not requested
3b Supplies	Reagents for molecular analysis: RNA and DNA extraction, reagents for PCR, Real Time PCR, ddPCR, Sanger sequencing, PNA probes.
3c Model Costs	not requested
4 Subcontracts	not requested
5 Patient Costs	not requested
6 IT Services and Data Bases	not requested
7 Travels	meetings related too the project or to present the results of the project, meeting for sharing progress reports
8 Publication Costs	costs for article submission, abstract submission
9 Dissemination	Organization of meetings to present results of the project.
10 Overheads	7% of overheads are requested by the hospital
11 Coordination Costs	costs for coordination include: shipment of material between centres, organization of data collection among centers, management of ethics committees, organization of calls and meetings for sharing the progress of the project



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Proposed total budget UO2 Institution: IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori" (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	26.741,00	26.741,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	27,89
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	182.000,00	0,00	182.000,00	63,45
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	1.500,00	0,00	1.500,00	0,52
7 Travels	3.200,00	0,00	3.200,00	1,12
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	1,39
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,70
10 Overheads	14.160,00	0,00	14.160,00	4,94
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>313.601,00</b>	<b>26.741,00</b>	<b>286.860,00</b>	<b>100,00</b>

ASOOW\_10-Azienda Ospedaliera Ordine Merit Izramo Di Torino Rep. 09/09/2024-0000683.1







Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

ASOUM - Ospedale Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. Dg. 09/09/2024 - 0000683.1

Proposed total budget UO3 Institution: Università degli Studi di Bari Aldo Moro (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	145.000,00	0,00	145.000,00	58,51
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	28.000,00	0,00	28.000,00	11,30
3b Supplies	50.000,00	0,00	50.000,00	20,18
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	1.000,00	0,00	1.000,00	0,40
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,21
8 Publication Costs	3.800,00	0,00	3.800,00	1,53
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	2,02
10 Overheads	12.000,00	0,00	12.000,00	4,84
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>247.800,00</b>	<b>0,00</b>	<b>247.800,00</b>	<b>100,00</b>





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

Proposed total budget UO4 Institution: AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA" (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	15.988,00	15.988,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	120.000,00	0,00	120.000,00	53,33
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	81.250,00	0,00	81.250,00	36,11
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,33
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	1,78
9 Dissemination	1.000,00	0,00	1.000,00	0,44
10 Overheads	15.750,00	0,00	15.750,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>240.988,00</b>	<b>15.988,00</b>	<b>225.000,00</b>	<b>100,00</b>

ASOOW\_01-Azienda Ospedaliera Universitaria "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" - 09/07/2024 - 0000683.1





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-POC-2023-12377396

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: Piemonte

Applicant/PI Coordinator: CILLONI DANIELA

## Principal Investigator Data

Cognome: CILLONI

Nome: DANIELA

Genere: F

Codice fiscale: CLLDNL70A66B019N

Documento: Carta d'identità, Numero: CA56184NB

Data di nascita: 26/01/1970

Luogo di nascita: Borgomanero

Provincia di nascita: NO

Indirizzo lavorativo: Largo Turati 64

Città: Torino

CAP: 10128

Provincia: TO

Email: daniela.cilloni@unito.it

Altra email: daniela.cilloni@unito.it

Telefono: 00393349765910

Altro telefono: 00390119026837

Fax: 0115082446

Qualifica: Direttore

Struttura: SCU Ematologia

Istituzione: AO ordine Mauriziano di Torino

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No



Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università di Torino

Nome istituzione SSN: AO Ordine Mauriziano di Torino

Tipo contratto: Professore Ordinario convenzionato SSN con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore

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

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

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>          NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-POC-2023-12377396</p>	<p><b>Call section:</b> Proof of concept</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Piemonte</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> CILLONI DANIELA</p>

**Project validation result**

Message: Success

ASOOW\_10.Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino - Rep. DG 05/09/2024.0000683.I



Year	YEAR 1												YEAR 2											
Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
<b>AIM 1. Improving and expanding the applicability of the PNA clamping analysis in AML</b>																								
Task 1.1						M1.1																		
Task 1.2											M1.2-1.3							M1.4-1.5						
Task 1.3																								M1.6-1.7
<b>AIM 2. Applicability of the PNA-fluorescent probe method to biomarker discovery</b>																								
Task 2.1											M2.1													M2.2
Task 2.2																								M2.3
<b>Task 3. Clinical utility of the improved method: from biomarker research to personalized medicine approaches</b>																								
Task 3.1											M3.1							M3.2						
Task 3.2																								M3.3
Task 3.3																								M3.4