

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 Campania** e il Principal Investigator della ricerca **Massimo Zollo**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Tumori Rari** con codice WFR PNRR-TR1-2023-12378404, dal titolo **“New therapeutics targets with clinical intervention for both paediatric and adult Brain cancer”** 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 Campania** del progetto, rappresentato dal Dott. **Antonio Postiglione** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **80011990639** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **Massimo Zollo** (codice fiscale **ZLLMSM63R08F839L**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-TR1-2023-12378404** dal titolo "***New therapeutics targets with clinical intervention for both paediatric and adult Brain cancer***"

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 Campania** codice fiscale **80011990639**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **Massimo Zollo**, codice fiscale **ZLLMSM63R08F839L**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-TR1-2023-12378404** dal titolo "***New therapeutics targets with clinical intervention for both paediatric and adult Brain cancer***", 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 rappresentante 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 **€998.000,00 (novecentonovantottomila/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 europea, che certifichi la correttezza della procedura di spese, la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionale e a quelle europee.

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

1. Le procedure di erogazione dei fondi su richiesta del Soggetto attuatore-beneficiario a titolo di anticipazione e a titolo di rimborso all'Unità di missione del Ministero della salute seguono le specifiche modalità in conformità con quanto indicato 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 ovverosia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore-beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

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

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

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

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

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

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

1. Ai fini della digitalizzazione dell'intero ciclo di vita del progetto, tutte le comunicazioni con il Ministero della salute devono avvenire attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca, a disposizione del Soggetto attuatore-beneficiario e laddove necessario attraverso il sistema messo a disposizione dal Ministero dell'Economie e Finanze denominato "ReGiS".
2. Il Soggetto attuatore/beneficiario attraverso il proprio 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 Campania,**
Antonio Postiglione, codice fiscale **PSTNTN56H21E329R** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **Massimo Zollo**, codice fiscale **ZLLMSM63R08F839L**

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

1 - General information

Project code: PNRR-TR1-2023-12378404	Project topic: C1) Tumori rari: sostegno e potenziamento delle infrastrutture necessarie a sostenere la ricerca
PI / Coordinator: Zollo Massimo	Applicant Institution: Campania
	Istitution that perform as UO for UO1: Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II

Call section: Tumori Rari

Proposal title: New therapeutics targets with clinical intervention for both paediatric and adult Brain cancer

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary: Pediatria

Project Classification IRG: Oncology 1 - Basic Translational

Project Classification SS: Tumor Progression and Metastasis - TPM2

Project Keyword 1: In vitro and in vivo models of tumor metastasis and angiogenesis including genetics and imaging analysis

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

Project total financing request to the MOH: € 998.000

Free keywords: MB, GBM, CART T, Immune system, PRUNE_1, Praja2

Declarations

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

1) The Principal Investigator declares to have the written consent of all participants on their participation and on the content of this proposal, as well as of any researcher mentioned in the proposal as participating in the project (either as other PI, team member or collaborator).	☒
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	☒
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).	☒
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.	☒

Personal data protection

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

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

Abstract

The main goal of this integrated proposal is consistent with the 2030 targets of the EU mission on Cancer since it will contribute to optimizing the treatment and pediatric and adult brain tumors. To this aim, we have assembled a multidisciplinary, complementary network that will dissect the mechanisms of brain tumor development we will follow the state of the art targets biology definitions targeting Prune_1 and Praja2 in both Medulloblastoma 3-4 tumors and GMB. Then we will provide novel tools, new mechanisms identified in vivo in preclinical animal models and new drugs to overcome the growth and resistance of brain tumors thus influencing metabolic dysfunctions in order to bring these results to reach the status to present then a 1st in human trial. Accordingly, we will proceed pursuing the following 3 aims.

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 Universitaria Federico II	06909360635	AZIENDA OSPEDALIERA FEDERICO II	PI-CO-PI	X	X
2 - OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	80403930581	Department of Pediatric Haematology and Oncology	Collaboratore Principale		X
3 - NEUROMED	00068310945	Department of Medical Oncology	Collaboratore Principale	X	X
4 - SANTOBONO	95047520630	Department of Pediatric OncoEmatology	Collaboratore Principale	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - FELICIELLO ANTONIO	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II	CO-PI
2 - DE ANGELIS BIAGIO	OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	Principal Collaborator
3 - DEL BALDO GIADA	OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	Principal Collaborator
4 - Quaglietta Lucia	SANTOBONO	Principal Collaborator
5 - DI RUSSO PAOLO	NEUROMED	Principal Collaborator
6 Under 40 - FAVA ARIANNA	NEUROMED	Principal Collaborator
7 Under 40 - picariello stefania	SANTOBONO	Principal Collaborator

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - FELICIELLO ANTONIO	X			01/01/1965	M
2 - DE ANGELIS BIAGIO				11/03/1977	M
3 - DEL BALDO GIADA				30/08/1986	F
4 - Quaglietta Lucia				06/02/1977	F
5 - DI RUSSO PAOLO				30/07/1986	M
6 Under 40 - FAVA ARIANNA				11/12/1990	F
7 Under 40 - picariello stefania				30/08/1988	F

Person in charge for the animal experiment: Zollo Massimo

Additional research collaborators under 40 to hire

Key Personnel Name	Operative Unit	Birth Date	Gender	Role in the project	Degree	Actual Pos. and Inst.
0 - MERRONE MAGDA	SANTOBONO	07/08/1991	F	Psychology	Psychology	Psychoterapist freelance
1 - DE SILVA ARIANNA	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II	22/05/1998	F	Biologist	biological science	jobless

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Sergio Pansini, 5, 80131 Napoli NA

PEC: aou.protocollo@pec.it

Operative Unit Number 2:

Address: Piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma

PEC: direzione.scientifica@pec.opbg.net

Operative Unit Number 3:

Address: Via Atinense, 18, 86077 Pozzilli IS

PEC: neuromed@pec.it

Operative Unit Number 4:

Address: Via Teresa Ravaschieri già via della Croce Rossa,8 80122 Napoli (NA)

PEC: santobonopausillipon@pec.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: NONE

PEC: NONE

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Zollo	Last name at birth: Zollo
First Name: Massimo	Gender: M
Title: Principal investigator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 08/10/1963	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 40.0	
Scopus Author Id: 7004191870	ORCID ID: 0000-0002-0970-7243 RESEARCH ID: K-5857-2016
<i>Contact address</i>	
Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: AZIENDA OSPEDALIERA FEDERICO II	
Street: Viale Colli Aminei 279	
Postcode / Cedex: 80131	Town: Napoli
Phone: +393384410761	Phone 2: 081 746 3777

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Full Professor of Genetics: University Federico II of Naples, Dept. Molecular Medicine and Medical Biotechnology, Naples. Italy Director of the Genetics of the Rare blood groups and its bio-bank AOU Federico II, Naples, Italy Director Central Nervous System laboratory (CNS-Lab) CEINGE, Naples, Italy: 1) Diagnostics, Basic and Translational Research of Paediatric Brain tumours, 2) Diagnostics, Basic and Translational Research of Genetics of Neurodevelopmental diseases related to Brain disorders.	Specialization / Specializzazione	Diagnostics of paediatric and adult brain cancer. Expert in the Biobank of Rare blood Groups for Regione Campania. Recent research in the area of Medulloblastoma Cancer, prognosis and therapy in animal models.	2018	2023
Diagnostic and Clinical activity at the Azienda Universitaria AOU Federico II (DAI) Medicina di Laboratorio e Trasfusionale. Dirigente Biologo Principal Investigator CEINGE, Group Leader in NeuroOncology, Neuroscience, Genetics and Functional Genomics Massimo Zollo Ceinge (unina.it) Associate Professor In Genetics at the University Federico II of Naples- Faculty of Biotechnological Science Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology	Specialization / Specializzazione	Molecular Cancer Genetics, NeuroOncology - Human Molecular Genetics	2006	2014
Researcher, in a training program for Group Leader (MIUR) at CEINGE, Naples, Italy Staff Scientist and researcher at TIGEM, Telethon Institute of Genetics and Medicine, Milan, San Raffaele Science Park DIBIT, Italy Coordinator TIGEM-IIGB Sequencing Core, TIGEM, Telethon Institute of Genetics and Medicine, Naples, Italy. Postdoctoral Fellow (Research Associate) at the Washington University, St. Louis, Missouri, USA. Visiting Scientist Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA.	Specialization / Specializzazione	Human Molecular Genetics - Cancer Expert in Breast and BrainMolecular Oncology -Group Leader in NeuroOncology, Neuroscience, Genetics and Functional Genomics	1994	2004
Associate Scientist at the Department of Advanced Center for Genetic and Technology, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA. Postdoctoral Fellow at the International Institute of Genetics and Biophysics (IIGB), CNR, Naples, Italy. Visiting Student at the National Institute of Health, NIDDK Department, Bethesda (National Institute of Health.), MD. USA. Research Fellow at the International Institute of Genetics and Biophysics (IIGB), CNR, Naples, Italy.	Specialization / Specializzazione	Human Genome Project - Identification and Molecular cloning of the Human Xq28 chromosomal region . Experience in the Human Genome Project - Team Leader on Humam Chromosome X Sequence and Gene Ideintifications.	1989	1994
Residency- International Institute of Genetic and Biophysical CNR , Naples, Italy - Field of study: Human Genetics	Specialization / Specializzazione	Human Molecular Genetics- Molecular studies related to Human Molecular Genetics- Identification and characterization of the gene responsible for Ictiosis X- linked, the murine and marsupial gene of Glucose-6 phosphate dehydrogenase (G6PD) .	1986	1989

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Federico II Naples, Italy Degree in Biological Sciences	Master's Degree / Laurea Magistrale	Magna cum Laude (110/110 cum laude) Field of study: Biological Sciences and Genetics. Experimental Thesis Identification of the gene responsible for the Ichthiosis X-linked in man Director of the studies at CNR- IIGB directed Prof. dr. Maria Graziella Persico, Prof. Giorgio Battistuzzi,	1984	1989

Personal Statement:

This integrated proposal follows the 2023 EU mission on Cancer to optimize the treatment of adult and pediatric brain tumors. To this aim, we assembled a multidisciplinary network that will dissect the mechanisms of brain tumor development in pediatric and adult, providing novel drugs to overcome the growth and resistance to bring in future combinatorial therapy. The team: Prof. Zollo PI and Prof. Feliciello CO-PI (AOU Federico II), Dr. Biagio De Angelis, Dr. Giada de Baldo (U40) CAR-T Bambino Gesù (Rome), Dr.ssa Lucia Quaglietta and Dr.ssa Picariello UOSD (Santobono, Naples) Paediatric NeuroOncologist, Dr. Paolo di Russo (U40) and Dr. Arianna Fava (U40) Neurosurgeons and NeuroOncologists (Neuromed - Pozzilli), Dr.ssa Magda Merrone and Arianna De Silva U40 (To be Acquired)

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AOU Federico II - Dirigente University Federico II of Naples CEINGE Biotecnologie Avanzate	DAI di Medicina di Laboratorio e Trasfusionale	Naples, Italy	Full Professor in Genetics (Bio/18)-PI CEINGE biotecnologie Avanzate- Director ζ Genetics of the Rare blood groups and its bio-bank ζ Regione Campania- AOU Federico II, Naples, Italy Director Central Nervous System laboratory (CNS-Lab) CEINGE, Naples, Italy: 1) Diagnostics, Basic and Translational Research of Paediatric Brain tumours, 2) Diagnostics, Basic and Translational Research of Genetics of Neurodevelopmental diseases related to Brain disorders	2018	2023
University Federico II of Naples-	Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, Federico II, Naples, Italy	University Federico II of Naples	Associate Professor in Genetics and Medical Genetics , Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, Federico II, Naples, Italy- Dirigente Biologo at AOU Azienda Sanitaria II policlinico Federico II DAI Medicina Trasfusionale Head ζ Bank of the Blood Rare Groups ζ	2006	2017
CEINGE Biotecnologie Avanzate Naples, Italy	Human Molecular Genetics- Cancer	Naples, Italy	Researcher in Program of Group Leader (MIUR)- Team Leader EU projects - teaching staff of TIGEM doctorate program in Human Genetics -Open University UK, Medical Genetics at I University of Medicine (SUN) of Naples-Leader in Diagnostics, gene function and preclinical studies in mouse	2005	2006
Telethon Institute of Genetics and Medicine	Human Genetics - Gene Sequencing Core Laboratory	TIGEM, Telethon Institute of Genetics and Medicine, Milan, Italy Telethon Institute of Genetics and Medicine, Naples, Italy	Staff Scientist and researcher at TIGEM- Coordinator of the Sequencing Core Laboratory at TIGEM	1995	2004
Genentech Inc., Applied Biosystems Inc.	Human Molecular Science - Genentech Inc. Department of Advanced Center for Genetic and Technology- Applied Biosystems - Perkin Elmer	South San Francisco, CA, USA. Foster City, CA, USA.	Associate Scientist - Postdoctoral Fellow- Working to the Public Human Genome Program	1991	1994
International Institute of Genetics and Biophysics (IIGB), CNR Washington University, St. Louis, Missouri, USA.	Human Genome Project	Washington University, St. Louis, Missouri, USA.	Post-doctoral fellow and Research Associate	1990	1991

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
National Institute of Health	NIDDK department, Building 2	Bethesda, Maryland , USA.	Postdoctoral Fellow	1989	1989
CNR IIGB - Istituto internazionale di Genetica e Biofisica	Human Genetics Department (GU 1)	Naples, Via Marconi 10 , Italy	Research Fellow - Laurea Magistrale	1986	1989

Other awards and honors

- 1998 Winner of Polywhat Award (Whatman-Polyfiltronics)-International Conference in Automation and Robotics and Artificial intelligence" Best Method to sequence the Human Genome in analytical Chemistry and laboratory Medicine MipTec & ICAR Conference (15-18 June 1998) Basel, Switzerland.
- Milano, AIRC Award - Best 12 Italian Researches GRANT Associazione Italiana della Ricerca sul Cancro 2010
- 2017 Chair Board committee (2018-2023) Saint-Antoine Hospital Research Centre (CRSA)- Paris, France

Other CV informations

Collaborations: University of Heidelberg and Mannheim (Germany) Prof. Dr. Thomas Wieland and Prof. Dr. Jonathan Sleeman studies related to NDPKA-B and Prune1 and Studies and mechanisms related to metastatic Brain and TNBC cancer.

University of Mainz (Germany). Prof. Dr. Werner Muller: PolyPhosphate research within Neurodegenerative disorders, Sars-Cov-2 therapies and clinical treatments of chronic wounds. University of Yonsei, Seul, (Korea) - Studies related to PolyPhosphates- Prof. Dr. Hong Yeoul Kim. Sick Kids Hospital Toronto, Canada Prof. Michael Taylor. Studies related to Brain Paediatric Tumors.

UCL Institute of Neurology, London (England). Prof. Henry Houlden. Studies related to Genetics of Brain neurodevelopmental disorders.

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Long-chain polyphosphates impair SARS-CoV-2 infection and replication	Article	NOT_FO UND	14	2021	10.1126/scisignal.abe5040	34230209	14	C
Failure of human rhombic lip differentiation underlies medulloblastoma formation	Article	1021-1028	609	2022	10.1038/s41586-022-05215-w	36131014	13	L
Neuroblastoma tumorigenesis is regulated through the Nm23-H1/h-Prune C-terminal interaction	Article	NOT_FO UND	3	2013	10.1038/srep01351	23448979	30	C
Phosphorylation of nm23-H1 by CKI induces its complex formation with h-prune and promotes cell motility	Article	1853-1864	27	2008	10.1038/sj.onc.1210822	17906697	39	L
MiR-34a targeting of notch ligand delta-like 1 impairs CD15 ⁺/CD133 ⁺ tumor-propagating cells and supports neural differentiation in medulloblastoma	Article	NOT_FO UND	6	2011	10.1371/journal.pone.0024584	21931765	142	L
A therapeutic approach to treat prostate cancer by targeting Nm23-H1/h-Prune interaction	Article	257-269	388	2014	10.1007/s00210-014-1035-8	25138575	18	C
In vivo bioluminescence imaging using orthotopic xenografts towards patient's derived-xenograft Medulloblastoma models	Article	95-101	61	2017	10.23736/S1824-4785.16.02959-9	27982543	3	C

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404		Call section: Tumori Rari	
Applicant Institution: Campania		Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Natural compounds for pediatric cancer treatment	Review	131-149	389	2016	10.1007/s00210-015-1191-5	26650503	23	C
Prune-1 drives polarization of tumor-associated macrophages (TAMs) within the lung metastatic niche in triple-negative breast cancer	Article	NOT_FOUND	24	2021	10.1016/j.isci.2020.101938	NOT_FOUND	8	C
Metastatic group 3 medulloblastoma is driven by PRUNE1 targeting NME1-TGF- β -OTX2-SNAIL via PTEN inhibition	Article	1300-1319	141	2018	10.1093/brain/awy039	29490009	15	C
Targeting monocyte chemotactic protein-1 synthesis with bindarit induces tumor regression in prostate and breast cancer animal models	Article	585-601	29	2012	10.1007/s10585-012-9473-5	22484917	70	L
PRUNE is crucial for normal brain development and mutated in microcephaly with neurodevelopmental impairment	Article	940-952	140	2017	10.1093/brain/awx014	28334956	51	F
Functional Genomics of PRUNE1 in Neurodevelopmental Disorders (NDDs) Tied to Medulloblastoma (MB) and Other Tumors	Article	1	11	2021	10.3389/fonc.2021.758146	34745995	4	L
Molecular networks that regulate cancer metastasis	Article	234-249	22	2012	10.1016/j.semcancer.2012.03.006	22484561	280	L
Genetics of recurrent medulloblastoma	Letter without Data	1147-1148	14	2013	10.1016/S1470-2045(13)70482-0	24140202	6	C
Telencephalic embryonic subtractive sequences: A unique collection of neurodevelopmental genes	Article	7586-7600	25	2005	10.1523/JNEUROSCI.0522-05.2005	16107646	7	L
Overexpression of h-prune in breast cancer is correlated with advanced disease status	Article	199-205	11	2005	10.1158/1078-0432.199.11.1	15671547	43	L
Prune cAMP phosphodiesterase binds nm23-H1 and promotes cancer metastasis	Article	137-149	5	2004	10.1016/S1535-6108(04)00021-2	14998490	114	L
Amplification and overexpression of PRUNE in human sarcomas and breast carcinomas - a possible mechanism for altering the nm23-H1 activity	Article	6881-6890	20	2001	10.1038/sj.onc.1204874	11687967	48	L
MicroRNA-199b-5p impairs cancer stem cells through negative regulation of HES1 in medulloblastoma	Article	1_14	4	2009	10.1371/journal.pone.0004998	19308264	223	C

* 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.**	
Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups	Article	737-754.e6	31	2017	10.1016/j.ccell.2017.05.005	28609654	644	
Failure of human rhombic lip differentiation underlies medulloblastoma formation	Article	1021-1028	609	2022	10.1038/s41586-022-05215-w	36131014	16	
Heterogeneity within the PF-EPN-B ependymoma subgroup	Article	227-237	136	2018	10.1007/s00401-018-1888-x	30019219	68	

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Long-chain polyphosphates impair SARS-CoV-2 infection and replication	Article	NOT_FO UND	14	2021	10.1126/scisignal.abe5040	34230209	14
MicroRNA-199b-5p impairs cancer stem cells through negative regulation of HES1 in medulloblastoma	Article	NOT_FO UND	4	2009	10.1371/journal.pone.004998	19308264	223
MicroRNA 199b-5p delivery through stable nucleic acid lipid particles (SNALPs) in tumorigenic cell lines	Article	287-302	386	2013	10.1007/s00210-013-0837-4	23354452	34
Metastatic group 3 medulloblastoma is driven by PRUNE1 targeting NME1-TGF- β -OTX2-SNAIL via PTEN inhibition	Article	1300-1319	141	2018	10.1093/brain/awy039	29490009	15
Prune-1 drives polarization of tumor-associated macrophages (TAMs) within the lung metastatic niche in triple-negative breast cancer	Article	NOT_FO UND	24	2021	10.1016/j.jisci.2020.101938	33426510	8
Targeting monocyte chemotactic protein-1 synthesis with bindarit induces tumor regression in prostate and breast cancer animal models	Article	585-601	29	2012	10.1007/s10585-012-9473-5	22484917	70
PRUNE is crucial for normal brain development and mutated in microcephaly with neurodevelopmental impairment	Article	940-952	140	2017	10.1093/brain/awx014	28334956	51

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Regione Campania	CEINGE Biotecnologie Avanzate	2020-2023	CEINGE TASK-FORCE COVID -DGR n. 149 del 17 marzo 2020- CUP D64I200003800	Coordinator	2.260,00	CEINGE portal - REGIONE CAMPANIA
EU FP 7 - E.E.T.pipeline	CEINGE Biotecnologie Avanzate	2007-2009	European Embryonal Tumor Pipeline. Coordinator Prof. Angelika Eggert. Identification of genes and pathways involved in paediatric cancer for development of novel diagnostic tools and preclinical drug development	Collaborator	420,00	EU Portal Fp7
EU FP7 - TUMIC	University Federico II of Naples- Department of Molecular Medicine	2008-2012	An integrated concept of tumor metastasis: implications for therapy	Collaborator	380,00	European FP7 action
ASSOCIATION FOR INTERNATIONAL CANCER RESEARCH UK	CEINGE Biotecnologie Avanzate	2008-2009	The role of ASAP1, J PRUNE and NMH23H1 interaction in the regulation of tumor metastasis	Collaborator	90,00	AICR UK web site- Coordinator Prof. Dr. Jonathan Sleeman (Heidelberg, DE)
AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F	CEINGE Biotecnologie Avanzate	2008-2009	A preclinical animal model of inhibition of prostate cancer metastases by targeting CCL2 in Athymic/Nude mice: potential of combination therapy	Coordinator	80,00	Angelini SPA



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-TR1-2023-12378404

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Campania

Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	CEINGE Biotecnologie Avanzate	2009-2010	AIRC Pediatric Brain cancer Principal investigator "Pediatric brain tumors, a multitasking molecular approach to identify new therapies for Medulloblastoma"	Coordinator	180,00	AIRC azione multi regionale
AIRC Investigator Grant	CEINGE Biotecnologie Avanzate	2011-2014	H-Prune as a target to impair tumor propagating cells in paediatric tumors	Coordinator	120,00	AIRC web site
PON01_02388	University Federico II of Naples- Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology	2011-2015	Heading towards personalized medicine: new molecular systems for the diagnosis and therapy of socially important oncological pathologies. miR199b-5p discoveries	Coordinator	80,00	Regione Campania Grant
Fondazione Celeghin	University Federico II of Naples Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology	2018-2020	A preclinical study of Group 3 Medulloblastoma driven by PRUNE-1	Coordinator	100,00	web site Fondazione Celeghin
AIRC - Investigator Grant 2018	UNIVERSITY FEDERICO II OF NAPLES- Department of Molecular Medicine	2018-2023	Studies on Metastatic Medulloblastoma, brain tumour microenvironment and epigenetics	Coordinator	301,00	AIRC web site

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

2.3 CO-PI Profile

Last Name: FELICIELLO

First Name: ANTONIO

Title: CO-PI

Nationality: Italiana

Date of birth: 01/01/1965

Official H index (Scopus or Web of Science): 36.0

Scopus Author Id:7006146779

ORCID ID:0000-0002-7932-2170

RESEARCH ID:GBN-0930-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: AZIENDA OSPEDALIERA FEDERICO II

Street: Via Sergio Pansini, 5

Postcode / Cedex: 80131

Phone:00393497929387

Town: Napoli

Phone 2: 081 7463615

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Federico II,	PhD	Specialty in Endocrinology and Metabolism- Cancer cell signaling	1993	1996
University Federico II, Naples	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Sciences	1985	1990

Personal Statement:

The overall goal of the project is to identify and validate therapeutic targets for glioblastoma (GBM) and provide proof-of-principle that interfering with the ubiquitin system in vivo is a valid approach to inhibit cancer cell adaptive responses and metabolic rewiring, thus restraining the growth and progression of human glioblastoma. The expected results will have an elevated translational potential that can be exploited to identify and target novel effectors essential for GBM development and progression, with the aim to prolong independent and active life of GBM patients.

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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Columbia University	Institute of Cancer Research	NYC, USA	Post-doctoral fellow	1995	1999
Federico II Hospital	Medicine	Napoli	Head and Medical Director of the Stem Cell Processing Unit (TE-IT000724) 2013 Onward	2013	2023
Federico II University	Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology	Napoli	Group Leader	1999	2023
Columbia University	Institute of Cancer Research	NYC, USA	Investigator of the American Cancer Society 2005 2007	2005	2007

Other awards and honors

2012-2013. Schaefer Research Scholar Award and Grant, Columbia University

2009-2012. Yamagiwa-Yoshida Memorial International Cancer Study Grants, American Cancer Society, C.U.

2005-2006. Award International Agency for Research on Cancer, American Cancer Society UICC, WHO, C.U.

2005-2006. Research Scholar at The Italian Academy for Advanced Studies of America, Columbia University (C.U.)

1995-1997 Fellowship of the International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.

Other CV informations

1995-1996 Fellowship of the Italian Association for Research on Cancer.

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Control of PKA stability and signalling by RING ligase praja2.	Article	412-422	13 (4)	2011	10.1038/ncb2209	21423175	56	L
Proteolysis of MOB1 by the ubiquitin ligase praja2 attenuates the Hippo pathway and supports glioblastoma growth	Article	1822	4	2013	10.1038/ncomms2791	23652010	82	L
Proteolytic control of Neurite Outgrowth Inhibitor NOGO by the cAMP/PKA pathway.	Article	15729-34	111(44)	2014	10.1073/pnas.1410274111	25331889	16	L
Praja2 regulates KSR1 stability and mitogenic signaling.	Article	e2230	7	2016	10.1038/cddis.2016.109	27195677	14	L
Mitochondrial AKAP1 supports mTOR pathway and tumor growth.	Article	e2842	8	2017	10.1038/cddis.2017.241	28569781	37	L
The role of compartmentalized signaling pathways in the control of mitochondrial activities in cancer cells.	Article	293-302	1869 (2)	2018	10.1016/j.bbcan.2018.04.004	29673970	16	L
Counterregulation of cAMP-directed kinase activities controls ciliogenesis	Article	1224	9	2018	10.1038/s41467-018-03643-9	29581457	27	L
Feedback inhibition of cAMP effector signaling by a chaperone-assisted ubiquitin system	Article	2572	10	2019	10.1038/s41467-019-10037-y	31189917	22	L
The TBC1D31/praja2 complex controls primary ciliogenesis through PKA-directed OFD1 ubiquitylation.	Article	e106503	40 (10)	2021	10.15252/embj.2020106503	33934390	7	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-TR1-2023-12378404		Call section: Tumori Rari	
Applicant Institution: Campania		Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Ubiquitylation of BBSome is required for ciliary assembly and signaling. EMBO Reports.	Article	e55571	24(4)	2023	10.15252/embr.202255571	36744302	2	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
Rare.Plat.Net. (POR-FESR). Campania Region	Department Molecular Medicine and Medical Biotechnology	2018-2021	Diagnostic and therapeutic innovations for neuroendocrine tumors and glioblastoma	Coordinator	286.000,00	https://biocam.eu/progetti-di-ricerca/progetto-rare-plat-net_p4.html
National Center for Gene therapy (CN3). MUR	Department Molecular Medicine and Medical Biotechnology	2022-2025	Gene editing and RNA delivery by Cas-RNA ribonucleoprotein platform for the generation of modified CAR-T cells and treatment of solid tumors	Coordinator	1.214.000,00	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36672167/
Italian Association for Cancer Research (AIRC)	Department Molecular Medicine and Medical Biotechnology	2019-2023	Targeting the cAMP signaling and the ubiquitin proteasome system for glioblastoma treatment.	Coordinator	645.000,00	https://programmi5perimille.airc.it/wp-content/uploads/2021/10/Rendicontazione-contributo-5xmille-2018-Ministero-DellUniversita-e-della-Ricerca-Allegato-B.pdf

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: DE ANGELIS First Name: BIAGIO	Last name at birth: Gender: M
Title: Principal Collaborator Nationality: Italiana Date of birth: 11/03/1977	Country of residence: ITALY Country of Birth: GERMANY Place of Birth: Solingen
Official H index (Scopus or Web of Science): 18.0	
Scopus Author Id: 25026746500	ORCID ID: 0000-0002-7938-737X RESEARCH ID: K-4441-2016
Contact address	
Current organisation name: OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Pediatric Haematology and Oncology	
Street: VIA FERDINANDO BALDELLI 38	
Postcode / Cedex: 00146	Town: Roma
Phone: +393664618378	Phone 2: 3495615146

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Medical Biotechnology Discipline, Department of Chemical Sciences, University of Naples "Federico II"	PhD	Medical biotechnology	2010	2013
Discipline Medicine, Faculty of Medicine, Department of Clinical Biochemistry, University of Naples "Federico II"	Specialization / Specializzazione	Specialization in Clinical Biochemistry	2005	2009
Faculty of Pharmacy, Department of Organic Chemistry University of Naples "Federico II"	Master's Degree / Laurea Magistrale	Pharmaceutical Chemistry and Technology	1996	2002

Personal Statement:

Dr De Angelis has worked for many years at Baylor College of Medicine in Houston, Texas, under the guide of Prof. Malcolm Brenner on the field of cell and gene therapy. In 2014, Dr De Angelis joined the research group of Professor Franco Locatelli in Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) in Rome, Italy, focusing his activities in the field of gene immunotherapy. At OPBG, he has designed and preclinical validated two CAR T-cell products, currently employed in two phase I/II clinical trials (NCT03373071 and NCT03373097). In PNRR- Tumori Rari - C1, he will develop a pre-clinical in vitro/ in vivo models to treat pediatric and adult brain cancers, combining CAR.GD2 T-cells and anti-prune_1/ Praja2 drugs.

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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Department of Pediatric Haematology and Oncology/ Laboratory of Gene Therapy	Roma, Italy	Pharmacist Researcher (permanent position)	2014	2023
CEINGE-Biotecnologie Avanzate	Dept. Clinical Medicine and Surgery	Napoli, Italy	Post-Doc	2013	2014
University of Naples Federico II	Dept. Biochemistry and medical Biotechnology	Napoli, Italy	PhD student	2010	2013
Baylor College of Medicine	Cell and Gene Therapy	Houston-Texas-USA	Pre Fellow-Doc	2006	2009
Università degli Studio di Napoli "Federico II"	Department of Clinical Biochemistry	Napoli/Italy	Young researcher	2003	2005

Other awards and honors

2007. First prize poster presentation. CAGT retreat, Galveston, Houston-USA.

2008. Travel award. 50th Annual meeting of the American Society of Hematology. San Francisco-USA.

2013. Travel grant. ELN Frontiers meeting. Prague, Czech Republic.

2013. Travel grant. 18th Congress of the EHA. June 13-16, 2013 in Stockholm, Sweden.

2020. Italian PRIMO ATMP Forum AWARD. ¿Development of an allogeneic cellular platform based on innate system cells to generate off the shelf ATGMP products.¿

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della salute	Ospedale Bambino Gesù	2019-2023	Advanced therapy medicinal product based on CD30-specific chimeric antigen receptor (CAR) T cells for treatment of patients with relapsed/refractory CD30+ lymphomas	Coordinator	450.000,00	GRANT_NUMBER: GR-2016-02364546
Ministero della salute	Ospedale Bambino Gesù	2019-2023	¿Advanced therapy medicinal product based on CD30-specific chimeric antigen receptor (CAR) T cells for treatment of patients with relapsed/refractory CD30+ lymphomas¿	Coordinator	450.000,00	GRANT_NUMBER: GR-2016-02364546

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: DEL BALDO First Name: GIADA	Last name at birth: Gender: F
Title: Principal Collaborator Nationality: Italy Date of birth: 30/08/1986	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Cattolica
Official H index (Scopus or Web of Science): 8.0 Scopus Author Id: 56716321900 ORCID ID: 0000-0003-3540-4331 RESEARCH ID: AAA-6748-2020	
Contact address	

Current organisation name: OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Pediatric Haematology and Oncology	
Street: piazza sant'onofrio 4	
Postcode / Cedex: 00165	Town: Roma
Phone: 00393338181783	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Sapienza Università di Roma.	PhD	Precision Medicine	2021	2024
Gustave Roussy Cancer Center	Specialization / Specializzazione	Pediatric Oncology	2017	2018
Post graduate school in Pediatrics, Marche Polytechnic University, Ancona, Italy	Specialization / Specializzazione	Pediatrics	2013	2018
University of Medicine, Marche Polytechnic University, Ancona, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2006	2012

Personal Statement:

Dr Del Baldo worked since specialization school in pediatric oncology on the field of pediatric brain tumors, attending one year training in Gustave Roussy Cancer Center in Paris. In 2019, Dr Del Baldo joined the research group of Professor Franco Locatelli in Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) in Rome, Italy, focusing his activities in the field of cell immunotherapy. At OPBG, she participated in clinical and research activity on the use of CAR T in haematological and solid tumors, currently employed in two phase I/II clinical trials (NCT03373071 and NCT03373097) and immunotherapy in pediatric brain tumors. In PNRR- Tumori Rari - C1, she will attends activities related to the characterization of medulloblastoma patients

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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Salesi children Hospital	Pediatrics	Ancona - Italy	Resident	2013	2018
Gustave Roussy Cancer Center	Pediatric Oncology	Paris- France	Resident	2017	2018
Bambino Gesù Children Hospital	Onco-hematology	Rome - Italy	Research fellow	2019	2020
Bambino Gesù Children Hospital	Onco-hematology	Rome - Italy	Attending physician	2020	2023

Other awards and honors

Awarded for best presentation young investigator. AIEOP national onco-hematology Congress, Torin 10-12 october 2022.
Feasibility and effectiveness of personalized therapy in patients with DIPG.

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Quaglietta	Last name at birth:
First Name: Lucia	Gender: F
Title: Principal Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 06/02/1977	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 14.0	
Scopus Author Id: 16246423100	ORCID ID: 0000-0002-4354-8979 RESEARCH ID: AAC-4131-2022

Contact address

Current organisation name: SANTOBONO
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Pediatric OncoEmatology
Street: Via Mario fiore 6
Postcode / Cedex: 80139
Phone: +393382877359
Town: Napoli
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine, Pediatrics, Immunology, Inflammatory mechanisms, Oncology, Genetics	1996	2001
Università degli Studi di Napoli Federico II	Specialization / Specializzazione	Pediatrics, Inflammatory disease, Immunology, Genetics of Inflammation and transgenic mouse models	2001	2006
Università di Napoli Federico II Dottorato di Ricerca	PhD	Riproduzione, Sviluppo e Accrescimento dell'Uomo; Immunology, Inflammatory disease, Genetics and Mouse Models	2006	2009
Università La Sapienza di Roma	Master's Degree / Laurea Magistrale	Rianimazione Pediatrica e Neonatale	2010	2011

Personal Statement:

Dr Lucia Quaglietta is head of Neuro-Oncology Unit of AORN Santobono-pausilipon; she is member of AIEOP and SIOP working group for PBT. Santobono Hospital, where pediatric patients of this study will be followed. She has experience in case control study and in clinical trials, and she will have an important role for correlation of experimental data with clinical data. As part of this project she will contribute to patient enrollment and clinical follow-up.

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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN Santobono-Pausilipon,	UOC Oncologia Pediatrica	Dipartimento di OncoEmatologia Pediatrica pediatrician , Napoli	pediatrician	2007	2021
AORN Santobono-Pausilipon Napoli	UOSD NeuroOncologia Pediatrica	Dipartimento di Oncologia	Responsabile	2021	2023

Other awards and honors

Dr Lucia Quaglietta is head of Neuro-Oncology Unit of AORN Santobono-pausilipon; she is member of AIEOP and SIOP working group for PBT. Santobono Hospital, where pediatric patients of this study will be followed. She has experience in case control study and in clinical trials, and she will have an important role for correlation of experimental data with clinical data. As part of this project she will contribute to patient enrollment and clinical follow-up

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della salute	AORN Santobono-Pausilipon	2022	Biobank for Craniosynostosis and Faciocraniosynostosis: a rare pediatric congenital craniofacial disorder	Collaborator	1.000.000,00	PNRR-MR1-2022-12376512
Ministero dell'Università e della Ricerca	Università di Napoli Federico II	2004	Casi molecolari delle forme sindromiche di Malattia di Hirschsprung	Collaborator	450.000,00	PRIN

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: DI RUSSO First Name: PAOLO	Last name at birth: Gender: M
Title: Principal Collaborator Nationality: Italiana Date of birth: 30/07/1986	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Fondi
Official H index (Scopus or Web of Science): 7.0	
Scopus Author Id: 55600057900	ORCID ID: 0000-0003-4147-8724 RESEARCH ID: GDZ-0372-2022

Contact address

Current organisation name: NEUROMED	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Medical Oncology	
Street: Via Atinense 18	
Postcode / Cedex: 86077	Town: Pozzilli
Phone: +393384103012	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Florence	Specialization / Specializzazione	Graduation in Neurosurgery	2012	2018
University of Pisa	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Graduation as Medical Doctor cum Laude	2004	2011

Personal Statement:

Graduated from the University of Pisa with a thesis on Multicentric Gliomas and specialized at the University of Florence. In 2016 he spent a period of Cadaver Research Fellowship on Skull Base Surgical Techniques at Cornell University in New York

He carried out a short period of Observership in the Operating Room at Manhasset Hospital, n 2016 and at Toronto Western Hospital. In 2019 he won the European Prize "Beniamino Guidetti" of the Italian Society of Neurosurgery

He currently works at the Neurosurgery II of the I.R.C.C.S. Neuromed. Since December 2021 he has contributed to the creation of the Neuroanatomy and Training Surgery Laboratory "G. Cantore" where he coordinates the organization of surgical training courses on cadavers.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
I.R.C.C.S. Neuromed,	Laboratory of Anatomy and Training Surgery	Pozzilli, Isernia, Italy	Course Directors: Microsurgical Course, Dissection Techniques and Vascular Anastomosis	2022	2022
I.R.C.C.S. Neuromed	Laboratory of Anatomy and Training Surgery	Pozzilli, Isernia, Italy	Course Director: Course of Basic Techniques in Neurosurgery	2022	2022
I.R.C.C.S. Neuromed	Laboratory of Anatomy and Training Surgery	Pozzilli, Isernia, Italy	Course Director: Neuromed Skull Base Course with 3D Exoscopes 2nd Edition	2023	2023
I.R.C.C.S. Neuromed,	Laboratorio di Anatomia e Chirurgia Formativa "G. Cantore"	Pozzilli, Isernia, Italy	Lab and Course Co-Coordinator	2021	2023
IRCCS Neuromed	Department of Neurosurgery	Pozzilli, Isernia, Italy	Neurosurgeon	2020	2023

Other awards and honors

Cover of Operative Neurosurgery, Volume 17, Issue 2, Aug. 19

For: "On the Surgical Implications of Peritrigeminal Perforating Vessels in Microvascular Decompression".

SiNCh Guidetti Award 19

For: "On the Surgical Implications of Peritrigeminal Perforating Vessels in Microvascular Decompression".

Sept. 19 Rome.

Best Abstract in Skull Base Section - eEANS 20 Beyond the Borders, Oct 20.

For: "Reappraisal of Transpetrosal Approaches for Petroclival Meningiomas. A consecutive single-institution series".

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/A	N/A	N/A	N/A	Collaborator	0,00	N/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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: FAVA	Last name at birth:
First Name: ARIANNA	Gender: F
Title: Principal Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 11/12/1990	Place of Birth: Chiaravalle
Official H index (Scopus or Web of Science): 5.0	
Scopus Author Id: 57193762861	ORCID ID: 0000-0002-2117-163X RESEARCH ID: DVP-8940-2022

Contact address

Current organisation name: NEUROMED
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Medical Oncology
Street: Via Atinense 18
Postcode / Cedex: 86077
Phone: +393337176458
Town: Pozzilli
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Medicine and Surgery	Specialization / Specializzazione	Neurosurgery	2020	2021
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2009	2015

Personal Statement:

The main goal of this integrated proposal is to unravel the mechanisms of brain tumor development focusing on malignant pediatric and adult brain tumors, in particular medulloblastomas and glioblastomas, investigating the tumor microenvironment and signaling pathways. The consequent aim is to provide novel tools and drugs which could modify these molecular mechanisms and hence inhibit the tumor growth and its resistance to conventional therapies. As neurosurgeon of IRCCS Neuromed, our goal is to build a Network with other neurosurgical and research Centers in order to increase the size of study population and human tumor samples and so validate the targets of preclinical studies in primary human cells.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Neuromed	Neurosurgery	Pozzilli	Neurosurgeon	2022	2023
Hopital Lariboisiere	Neurosurgery	Paris	Research Fellow	2019	2020
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico	Neurosurgery	Pisa	Resident	2016	2021

Other awards and honors

Premio Europeo Beniamino Guidetti-Caterina Rocca, 2022

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: picariello	Last name at birth:
First Name: stefania	Gender: F
Title: Principal Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 30/08/1988	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 6.0	
Scopus Author Id: 55637476500	ORCID ID: 0000-0001-5013-1138 RESEARCH ID: AAC-5357-2022

Contact address

Current organisation name: SANTOBONO
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Pediatric OncoEmatology
Street: Via Mario Fiore n°6
Postcode / Cedex: 80129
Phone: +393398229334
Town: Napoli
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli (Italia)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2006	2012
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli (Italia)	Specialization / Specializzazione	Paediatrics	2014	2019
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli (Italia)	PhD	Translational Medicine	2019	2023

Personal Statement:

Dr. Stefania Picariello is a skilled pediatrician with expertise in pediatric neurooncology. She will be responsible of enrollment and follow-up of children. She will participate in writing manuscripts for publication on scientific journals. She will also participate in dissemination of the study results.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Santobono-Pausilipon Children's Hospital	Neuro-oncology Unit	Via Mario Fiore 6, 80129, Naples, Italy	Paediatrician	2021	2023

Other awards and honors

Dr Picariello is sub-investigator in Fase II and III clinical Trials in Pediatric Oncology. She is member of the AIEOP Discovery Working Group (Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica) and of several Brain Tumour Working

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Groups of SIOP (International Society of Paediatric Oncology).

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della salute	AORN Santobono-Pausilipon	2022	Biobank for Craniosynostosis and Faciocraniosynostosis: a rare pediatric congenital craniofacial disorder	Collaborator	1.000.000,00	PNRR-MR1-2022-12376512

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

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

Last Name: MERRONE	Last name at birth:
First Name: MAGDA	Gender: F
Title: Psychology	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 07/08/1991	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0	
Scopus Author Id: not applicable	ORCID ID: 0009-0000-1580-4501 RESEARCH ID: IQR-9271-2023
Contact address	

Current organisation name: SANTOBONO
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Pediatric OncoEmatology
Street: Via Luca Giordano, 56
Postcode / Cedex: 80127 Town: Napoli
Phone: 00393338195114 Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Clinical Psychology	2013	2016
I.Te.R. (Istituto di Terapia Relazionale/ Institute of Relational Therapy)	Specialization / Specializzazione	Relational-Systemic Psychotherapy	2020	2023

Personal Statement:

Dr Magda Merrone is a skilled psychologist with expertise in pediatric oncology. She has experience in psychological support for pediatric cancer patients and families.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
freelance	freelance	freelance	freelance	2020	2023

Other awards and honors

not applicable

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

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

Last Name: DE SILVA	Last name at birth: De Silva
First Name: ARIANNA	Gender: F
Title: Biologist	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 22/05/1998	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0	
Scopus Author Id: not applicable	ORCID ID: 0009-0009-2170-246X RESEARCH ID: IQS-0172-2023
Contact address	

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: AZIENDA OSPEDALIERA FEDERICO II
Street: Via San Giovanni Bosco
Postcode / Cedex: 80026
Phone: 00393665082568
Town: Casoria
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Napoli Federico II	Master's Degree / Laurea Magistrale	biological science	2019	2023

Personal Statement:
NA

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
NA	NA	NA	NA	2023	2023

Other awards and honors
NA

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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
DI RUSSO PAOLO	Erratum: Intracranial Meningiomas Decrease in Volume on Magnetic Resonance Imaging after Discontinuing Progestin (Neurosurgery DOI: 10.1093/neuros/nyab175)	Article	726	89	2021	10.1093/neuros/nyab309	34298562	6	O
Quaglietta Lucia	Diencephalic Syndrome Due to Optic Pathway Gliomas in Pediatric Patients: An Italian Multicenter Study	Article	664	12(3)	2022	10.3390/diagnostics12030664	35328218	2	L
DI RUSSO PAOLO	Characteristics and management of hydrocephalus associated with vestibular schwannomas: a systematic review	Article	687-698	44(2)	2021	10.1007/s10143-020-01287-2	32266553	8	F
DE ANGELIS BIAGIO	CD28.OX40 co-stimulatory combination is associated with long in vivo persistence and high activity of CAR.CD30 T-cells	Article	987-999	106	2021	10.3324/haematol.2019.231183	32381575	28	L
DE ANGELIS BIAGIO	Adoptive Immunotherapy Using PRAME-Specific T Cells in Medulloblastoma	Article	3337-3349	78	2018	10.1158/0008-5472.CAN-17-3140	13.312	50	C
DE ANGELIS BIAGIO	Bevacizumab-mediated tumor vasculature remodelling improves tumor infiltration and antitumor efficacy of GD2-CAR T cells in a human neuroblastoma preclinical model	Article	1-11	7 (1)	2017	10.1080/2162402X.2017.1378843	29296542	67	O
DE ANGELIS BIAGIO	Human CAR NK Cells: A New Non-viral Method Allowing High Efficient Transfection and Strong Tumor Cell Killing	Article	1-10	10	2019	10.3389/fimmu.2019.00957	31114587	68	O
DE ANGELIS BIAGIO	Choice of costimulatory domains and of cytokines determines CAR T-cell activity in neuroblastoma	Article	1-16	7	2018	10.1080/2162402X.2018.1433518	29872565	88	L
Quaglietta Lucia	Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma	Article	1451-60	18(10)	2016	10.1093/neuonc/now108	27194148	109	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-TR1-2023-12378404		Call section: Tumori Rari	
Applicant Institution: Campania		Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Quaglietta Lucia	Metastatic group 3 medulloblastoma is driven by PRUNE1 targeting NME1-TGF- β -OTX2-SNAIL via PTEN inhibition.	Article	1300-1319	141(5)	2018	10.1093/brain/awy039	29490009	23	O
Quaglietta Lucia	Treatment and outcome of intracranial ependymoma after first relapse in the 2nd AIEOP protocol.	Article	467-479	24(3)	2022	10.1093/neuonc/noab230	34605902	4	O
Quaglietta Lucia	Posterior fossa tumors in infants and neonates.	Article	31(10):	1751-72	2015	10.1007/s00381-015-2783-6	26351228	31	O
picariello stefania	Neuroimaging of paediatric pineal, sellar and suprasellar tumours: a guide to differential diagnosis.	Article	33-50	38(1)	2022	10.1007/s00381-021-05359-6	34529090	2	O
picariello stefania	Pretreatment Endocrine Disorders Due to Optic Pathway Gliomas in Pediatric Neurofibromatosis Type 1: Multicenter Study.	Article	dgaa138	105(6)	2020	10.1210/clinem/dgaa138	32294191	20	O
picariello stefania	Retrospective Multicentric Study on Non-Optic CNS Tumors in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1.	Article	1426	12(6)	2020	10.3390/cancers12061426	32486389	9	O
picariello stefania	A 40-Year Cohort Study of Evolving Hypothalamic Dysfunction in Infants and Young Children (<3 years) with Optic Pathway Gliomas	Article	747	14 (3)	2022	10.3390/cancers14030747	35159015	7	F
picariello stefania	Posterior Fossa Tumours in the First Year of Life: A Two-Centre Retrospective Study.	Article	635	12(3)	2022	10.3390/diagnostics12030635	35328188	6	F
FAVA ARIANNA	Effectiveness of Gamma Knife Radiosurgery in Improving Psychophysical Performance and Patient's Quality of Life in Idiopathic Trigeminal Neuralgia	Article	e776-e785	110	2018	10.1016/j.wneu.2017.11.096	29174233	8	O
FAVA ARIANNA	Gamma Knife Radiosurgery for Low-Grade Gliomas: Clinical Results at Long-Term Follow-Up of Tumor Control and Patients' Quality of Life.	Article	540-553	101	2017	10.1016/j.wneu.2017.02.041	28216397	11	O
FAVA ARIANNA	Endoscope-assisted far-lateral transcondylar approach for craniocervical junction chordomas: a retrospective case series and cadaveric dissection.	Article	1-12	2	2021	10.3171/2020.9.JNS202611	33799304	2	F

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404		Call section: Tumori Rari	
Applicant Institution: Campania		Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
FAVA ARIANNA	The mini-combined transpetrosal approach: an anatomical study and comparison with the combined transpetrosal approach	Article	1079-1093	164(4):	2022	10.1007/s00701-022-05124-x	35230553	5	F
DEL BALDO GIADA	Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome: From Clinical Suspicion to General Management	Article	586288	11	2021	10.3389/fonc.2021.586288	33692948	13	F
DEL BALDO GIADA	Neuro-meningeal relapse in anaplastic large-cell lymphoma: incidence, risk factors and prognosis - a report from the European intergroup for childhood non-Hodgkin lymphoma	Article	1039-1048	192	2021	10.1111/bjh.16755	32648260	4	F
DEL BALDO GIADA	Targeted therapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: a single-center experience.	Article	17588359 22111369 3	14	2022	10.1177/17588359221113693	36090803	4	F
DEL BALDO GIADA	The peculiar challenge of bringing CAR-T cells into the brain: Perspectives in the clinical application to the treatment of pediatric central nervous system tumors	Review	1142597	14	2023	10.3389/fimmu.2023.1142597	37025994	0	F
DEL BALDO GIADA	GD2-CART01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma	Article	1284-1295	388	2023	10.1056/NEJMoa2210859	37018492	2	O

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	No
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
4. PERSONAL DATA	

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

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

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

☒

4 - Call-specific questions

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

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Data-Related Questions and Data Protection (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)	
For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.	☒
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?	☒
The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?	☒
The Ministry of Health occasionally could contact Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	☒
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

5 – Description Project

Summary description

Medulloblastoma (MB) and Glioblastoma (GBM) are the most common CNS tumor in pediatric and adult patients, respectively. The standard of care therapy for MB and GBM still consist in maximal surgery, followed by radiotherapy and adjuvant chemotherapeutic regimens with high toxicity rate, thus leading long-term sequelae. Thus, further efforts to ameliorate MB management and reduce toxicity are strongly demanded.

The immune cells infiltrating the brain tumor microenvironment (TME) are emerging with a role for cancer progression in MB and GBM, thus suggesting that immunotherapy, including CAR T, could be benefit.

We have defined a role for PRUNE1 and Praja2 in inflammation via TGFb and HIPPO pathways in MB and GBM. Targeting PRUNE1 (via small molecule) or Praja2 (via RNA) inhibited tumorigenesis.

Our goal is to perform preclinical studies to fight MB and GBM by modulating the immune system via targeting PRUNE1, Praja2 and T cells (CAR T), thus opening the door to a FIRST IN HUMAN study.

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

MB is the most common childhood cerebellar tumor¹. Among the molecular groups², Group3 and 4 (G3-4) show the worst prognosis due to metastasis³. GBM represents 67.5% of adult glial tumors⁴ with different subtypes defined by IDH1 mutations and 1p-19q co-deletion⁵. The therapy of MB and GBM consists of surgery, radiation, and chemotherapy with high toxicity^{1,5}. The immune cells in the microenvironment (TME) drive tumorigenesis also in MB^{6,7} and GBM⁸.

We have verified that tackling immune system through TGFb via PRUNE1, and Hippo pathway via Praja2, influence cancer progression by metabolic dysfunctions in MB⁹ and GBM¹⁰. Indeed, PRUNE1 drives metastasis in MB via TGF-β and EMT⁹,

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

11. A molecule targeting PRUNE19 inhibits metastasis⁹ and immunosuppression¹², thus exerting anti-tumorigenic actions with no toxicity in vivo. Regarding the ubiquitin system in GBM, we have generated RNA molecules targeting Praja2 that inhibit tumor growth¹³. The CART immunotherapy represents an innovative approach in phase I for the treatment of patients with GBM or MB, by targeting HER2, EGFR806 and B7-H3^{14,15,16}.

Thus, further efforts to ameliorate MB and GBM management and reduce toxicity are strongly demanded.

Description and distribution of activities of each operating unit

Prof. Zollo unit will generate the bio-bank at the Cryopreservation Facility at CEINGE Franco Salvatore, Biotechnologie Avanzate (Naples) (AIM2). The same unit will also establish the PDXs from tumors in order to evaluate the therapeutic efficacy of the selected therapeutic agents anti-PRUNE1 (LEO-AA7.5(S)T) and Praja2 (via RNA-ASO) (AIM1). Prof. Feliciello unit will provide RNA-ASO against Praja2 and will be involved in target validation in primary cell lines and PDX model in collaboration with Prof. Zollo Unit (AIM2).

Both Units (Prof. Zollo and Prof. Feliciello) will perform preclinical in vivo studies at CEINGE Franco Salvatore, Biotechnologie Avanzate (Naples) to test the efficacy of LEO-AA7.5 and RNA-ASO-Praja2 alone (AIM1).

The unit BAMBIN GESU⁷ will generate CAR T and will perform preclinical studies by testing the efficacy of CAR T approach in combination with LEO-AA7.5 and RNA-ASO-Praja2 (AIM1) and will be involved in the preparation of a clinical grade reagent for the manufacturing of the clinical grade molecule (LEO-AA7.5(S)T) in compliance with the current good manufacture practice guidelines (AIM3) together with Prof. Zollo Unit.

The units SANTOBONO and NEUROMED will be mainly involved in tumor collection and diagnostic accuracy to structure the type of the pathological condition of each tumor samples (AIM2).

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

PRECLINICAL STUDIES TO MODULATE PRUNE1, PRAJa2 AND T CELLS

NOD/SCID IL-2R null mice (NSG) xenograft experiments will be conducted in compliance with the EU and national ethical requirements. MB, GBM orthotopic in vivo model, will be generated using luciferase PDX cell. Tumor growth will be monitored by bioluminescence imaging.

Mice will be grouped and treated as described.

a. For AA7.5 or RNA-ASO-Praja2 pilot dose escalating study, anti-Prune1 will be administered at 25 mg/kg/day, 12 mg/kg/day or 6 mg/kg/day. Vehicle control animals were used as control.

b. GD2.CAR T-cells, we first performed a pilot experiment to establish the most appropriate number of T cells that will be delivered once in 100 µL of PBS through intravenous injection alone or in combination.

c. Combination therapy experiment, mice will be stratified into the following groups: GD2.CAR T; AA7.5; RNA-ASO-Praja2; GD2.CAR T+AA7.5; GD2.CAR T 7+RNA-ASO-Praja2; and control T cells + AA7.5 or RNA-ASO-Praja2. After tumor engraftment, GD2.CAR T-cells or control T-cells will be delivered and 24h later mice were treated with AA7.5 or RNA-ASO-Praja2 following a pilot dose escalating study in a. and b.

To deconvolute the AA7.5 and RNA-ASOPraja2 effects on both tumor cells and infused GD2.CAR T-cells, cells derived from xenograft mouse models, will be deeply characterized.

Specific aim 2

Building PDX from the tumor bank TO VALIDATE THE TARGETS IN PRIMARY HUMAN CELL (SANTOBONO_NEUROMED)

We aim to build a Network between our Centers, investigating complex and challenging questions in brain tumour research. Tumors will be collected at CEINGE in service at the Cryopreservation Facility of CEINGE that has been part of Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, (BBMRI), a collaboration project between international biobanks funded by the European Commission. Biopsies from both Santobono and from Neuromed will be then redirected to

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

CEINGE where the samples will be stored and used for validation experiments. The creation of the new bio-bank of the program will be assigned to both facilities and under a strict agreement to CEINGE service facility. Pathologists of the two organizations will provide service with a diagnostic accuracy to structure the type of the pathological condition of each tumor samples here acquired in the program.

PDXs from both pediatric and adult tumors will be established to evaluate in the therapeutic efficacy of two selected therapeutic agents. Bioinformatics experts based in both institutions will support this program. For patients' tissue, a specific and detailed informed consent will be used according to the current General Data Protection Regulation.

Specific aim 3

PREPARATION OF THE "CLINICAL GRADE" DRUG AA7.5 AND DEFINITION OF A CLINICAL DESIGN FOR A FIRST "FIRST-IN-HUMAN" CLINICAL TRIAL TO MODULATE THE IMMUNE SYSTEM THROUGH TARGETING OF PRUNE1 AND T CELLS

To main objective of this aim is to prepare a clinical grade reagent for the manufacturing of a clinical grade drug (AA7.5) in compliance with the current good manufacture practice guidelines. Then, we will validate the clinical grade AA7.5 through pre-clinical efficacy and safety and distribution profile on two mammalian species (one non-rodent). To define the target doses, we will apply an allometric approach¹⁷ for dose conversion from animal to human studies.

Finally, we will prepare an Investigational medicinal product dossier including efficacy profile, safety and distribution profiles and design of Phase I Clinical Trial, to submit to Italian regulatory agency for the approval. Phase I Clinical Trial will be designed and submitted to the Ethical Committee. For patients' recruitment, a specific and detailed informed consent will be formulated according to the current General Data Protection Regulation. For paediatric patients the project will be explained to both parents/family tutor and to patients. Appropriate inclusion criteria and exclusions will be included in the IMPD. The aim of this project will be the definition of Phase I dose escalation trial to identify maximum tolerated dose of AA7.5 and its safety profile.

Experimental design aim 1

AIM 1-PRECLINICAL STUDIES TO MODULATE PRUNE1, PRAJA2 AND T CELLS. This aim is handled by (AOU FED II, OPBG).

NOD/SCID IL-2R null mice (NSG) xenograft experiments will be conducted in compliance with the EU and national ethical requirements. MB, GBM orthotopic in vivo model, will be generated using luciferase PDX cell. Tumour growth will be monitored by bioluminescence imaging. Mice will be grouped and treated as described.

1.1 In vivo experiments Anti-Prune1 small molecule and ASO RNA-anti Praja2 (month 1-6)

a. For AA7.5 or RNA-ASO-Praja2 pilot dose escalating study, anti-Prune1 will be administered at 25 mg/kg/day, 12 mg/kg/day or 6 mg/kg/day. Vehicle control animals were used as control.

1.2 In vivo experiments Anti-Prune1 small molecule and ASO RNA-anti Praja2 in combination with GD2 CAR T cells (month 6-12)

b. GD2.CAR T-cells, we first performed a pilot experiment to establish the most appropriate number of T cells that will be delivered once in 100 µL of PBS through intravenous injection alone or in combination.

c. Combination therapy experiment, mice will be stratified into the following groups: GD2.CAR T; AA7.5; RNA-ASO-Praja2; GD2.CAR T+AA7.5; GD2.CAR T 7+RNA-ASO-Praja2; and control T cells + AA7.5 or RNA-ASO-Praja2. After tumor engraftment, GD2.CAR T-cells or control T-cells will be delivered and 24h later mice were treated with AA7.5 or RNA-ASO-Praja2 following a pilot dose escalating study in a. and b.

1.3 RNAseq, ChIPseq Metabolomic analysis (month 12-18)

To deconvolute the AA7.5 and RNA-ASOPraja2 effects on both tumor cells and infused GD2.CAR T-cells, cells derived from xenograft mouse models, will be deeply characterized. In details each animal group study (10 animals group) will be fully analyzed in primary and metastatic tumours by Transcriptomics (RNAseq), Epigenomics (ChIPseq) and Metabolomics (MS-MS spectrometry analyses).

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Experimental design aim 2

AIM 2- BUILDING PDX FROM THE TUMOUR BANK TO VALIDATE THE TARGETS IN PRIMARY HUMAN CELL this aim is fully addressed by Ospedale SANTOBONO, NEUROMED and subcontractor. We will take advantage of a large collection of biological samples with clinical information from Ospedale Santobono , NEUROMED and OPBG.

2.1 Collection of a cohort up to 40 samples (month 1-24).

At this time we anticipate to perform n. 10 adult glioma brain and n.10 paediatric medulloblastoma (PDX/year) . Both clinical settings including Santobono, Neuromed and OPBG are specialised on neurosurgeries, tumour and follow-up data base collection. The total number of PDX here in analyses will be linked to the patients information, including the clinical data before and after surgery, Imaging MRI analyses together with histopathological data information and the molecular data (eg. WES and RNAseq). The clinical information will be classified in a shared system which will be tackled by the single units researchers for a monthly meeting related to patient case report study.

2.2 WES Sequencing of the cohort samples and generation of PDX models (month 3-24).

tumorigenic cell will be received through a well defined procedure which will warrant their efficacy of rapid implantation in mouse surgical room. Animals NSG will be colony maintained and ready for PDX expansion.

A fully characterization by genomic and transcriptomics will be performed to dissect their genomic makeup.

This data will be shared by the research partners. Once established the PDX we will validate our findings in those new generated models by using the two target above described (ASO Praja2, LEO-A75 and GD2-CAR-T).

Experimental design aim 3

AIM 3- PREPARATION OF THE "CLINICAL GRADE" DRUG AA7.5 AND DEFINITION OF A CLINICAL DESIGN FOR A "FIRST-IN-HUMAN" CLINICAL TRIAL TO MODULATE THE IMMUNE SYSTEM THROUGH TARGETING PRUNE1 AND T CELLS .

This aim is performed by AOU Fed II with a collaboration with an italian company which deals with Toxicological studies in GLP grade in vivo, by using the drug made in GMP compliance.

3.1 Design and validation of Clinical Grade LEO-AA7.5 (month 6-12).

To main objective of this aim is to prepare a clinical grade reagent (GMP manufactured) of a clinical grade drug (LEO-AA7.5) in compliance with the current good manufacture practice guidelines (GLP). Then, we will validate the clinical grade AA7.5 through pre-clinical efficacy and safety and distribution profile on two species (rat and rabbit) by providing the entire procedure as validated for Phase 1 first in Human trial. We will generate a method analysing bio-distribution using an analytical method HPLC-MS/MS via a classic kinetics, which will detect the molecule LEO-A75 from serum and tissue of treated animal by an IP delivery method.

3.2 In Vivo Pharmacology/Toxicology studies (month 12-24).

Preclinical in vivo toxicology studies will be performed testing both acute and chronic effects of LEO-AA75. Bio-distribution will be performed via IP treatment. Pharmacokinetics analyses to evaluate the bioavailability and tissue distribution of (LEO-AA7.5)

A full documentation for Phase I Clinical Trial, will be ready with those studies following the Italian regulatory agency for the approval. We aim with this program to be ready for a Phase I dose escalation trial to identify maximum tolerated dose of LEO-AA7.5 and its safety profile.

Picture to support preliminary data

PRELIMINARY LOI_Ir.pdf

Hypothesis and significance

We have characterized the role of PRUNE1 in MB and developed LEO-AA7.5(S)T (AA7.5) capable to impair the PRUNE1.In GBM we have identified novel molecular and we have generated RNA molecules targeting praja2 that efficiently inhibit cancer cell growth. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) has generated a third-generation retroviral vector CAR-GD2.CD28.4-1BB with an inducible Caspase 9 (iC9) suicide gene as safety switch to avoid neurotoxicity (ICANS)18,19 T-cells transduced with CAR-GD2.CD28.4-1BB_z vector (GD2.CAR T-cells) were pre-clinically tested in

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

GBM21 and clinically validated for their safety (NCT03373097)22. OPBG is now developing the same approach for CNS tumors 23,24.

The main goal of this integrated proposal is consistent with the 2030 targets of the EU mission on Cancer since it will contribute to optimizing the treatment and pediatric and adult brain tumors. To this aim, we have assembled a multidisciplinary, complementary network that will dissect mechanisms of brain tumor development and target Prune1 and Praja2. Accordingly, we will proceed pursuing the above aims.

REFERENCES:

- 1) Northcott PA et al, Nat Rev Dis Primers. 2019. doi: 10.1038/s41572-019-0063-6.
- 2) Cavalli FMG et al, Cancer Cell. 2017. doi: 10.1016/j.ccell.2017.05.005.
- 3) Zollo M, Lancet Oncol. 2013. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70482-0.
- 4) van Solinge TS et al, Nat Rev Neurol. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00621-0>
- 5) Oronsky B et al, Front Oncol. 2021 doi: 10.3389/fonc.2020.574012. PMID: 33614476
- 6) Eisemann T et al, Genes Dev. 2022. doi: 10.1101/gad.349538.122.
- 7) Gorini F et al, Front Genet. 2023. doi: 10.3389/fgene.2023.1135404.
- 8) Quail DF et al, Cancer Cell. 2017. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009.
- 9) Ferrucci V et al, Brain. 2018. doi: 10.1093/brain/awy039.
- 10) Lignitto L et al, Nat Commun. 2013. doi: 10.1038/ncomms2791.
- 11) Bibbò F et al, Front Oncol. 2021. doi: 10.3389/fonc.2021.758146.
- 12) Ferrucci V et al, iScience. 2020 Dec 13;24(1):101938. doi: 10.1016/j.isci.2020.101938.
- 13) Delle Donne R et al, Commun Biol. 2022. doi: 10.1038/s42003-022-03639-8.
- 14) Del Baldo G et al., Front Immunol. 2023 Mar 21;14:1142597. doi: 10.3389/fimmu.2023.1142597.
- 15) Nazha B et al., Front Oncol. 2020. doi: 10.3389/fonc.2020.01000.
- 16) Haydar D et al., Neuro Oncol. 2021 Jun 1;23(6):999-1011. doi: 10.1093/neuonc/noaa278.
- 17) Nair AB et al, J Basic Clin Pharm. 2016. doi: 10.4103/0976-0105.177703.
- 18) Del Baldo G et al., Front Immunol. 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1142597.
- 19) Sterner RC et al, Blood Cancer J. 2021. doi: 10.1038/s41408-021-00459-7.
- 20) Quintarelli C et al, Oncoimmunology. 2018. doi: 10.1080/2162402X.2018.1433518.
- 21) de Billy E et al, Neuro Oncol. 2022. doi: 10.1093/neuonc/noab300. PMID: 34964902; PMCID: PMC9248389.
- 22) Del Bufalo F et al, N Engl J Med. 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2210859.
- 23) Brudno JN et al, Blood Rev. 2019. doi: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
- 24) Gargett T et al, Front Pharmacol. 2014. doi: 10.3389/fphar.2014.00235.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

There are several methods of data collection in a preclinical study using mouse animals for cancer therapy in the brain. These methods help researchers gather information on the efficacy and safety of the treatment:

1. Tumor Measurement: Tumor growth and regression can be monitored by measuring the size of the brain tumors in the mice using imaging techniques such as MRI, CT scans, or ultrasound. We will use additionally Bioluminescence in vivo analyses by making the tumour visible using Luciferase expressed cells via lentiviral infection. This provides quantitative data on tumor response to the therapy.
2. Survival Analysis: Researchers can track the overall survival of the mice after treatment to assess the therapeutic effects. Survival time data is collected and analyzed to determine the impact of the therapy on increasing lifespan.
3. Behavioral Assessments: Cognitive and neurobehavioral tests can be conducted to evaluate the impact of the cancer therapy on brain function in the mice. These tests may include assessments of memory, learning, motor coordination, and

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

anxiety levels.

4. Histopathological Analysis: Brain tissue samples harvested from mice can be subjected to histopathological analysis to examine the effects of the treatment on tumor invasion, cell death, inflammation, and other pathological changes. This involves staining tissue sections and examining them under a microscope to analyze structural changes.

5. Biochemical Analysis: Blood or cerebrospinal fluid samples can be collected to assess the levels of specific biomarkers associated with cancer progression and therapy response. These biomarkers can provide insights into the molecular mechanisms underlying the treatment's efficacy.

6. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The concentration of the therapeutic agent in the brain tissue or blood can be measured over time to assess its distribution, metabolism, and elimination. Pharmacodynamic studies can also determine the drug's effect on the targeted cancer cells.

7. Molecular Analysis: Techniques like polymerase chain reaction (PCR), western blotting, or gene expression profiling can be employed to study the molecular changes induced by the therapy in the brain tumor tissue or surrounding neurons. This allows researchers to understand the therapeutic mechanisms and identify potential biomarkers.

8. Imaging Biomarkers: Utilizing molecular imaging techniques like positron emission tomography (PET) or optical imaging can provide real-time visualization of specific biomarkers or cellular processes associated with tumor growth or therapy response.

Collectively, these data collection methods allow researchers to evaluate the therapeutic effects, safety profile, and underlying mechanisms of the cancer therapy in preclinical mouse models with brain cancer.

Statistic plan

Several statistical analyses can be performed in a preclinical mouse study for the treatment of brain cancer. These analyses help our us to assess the efficacy and safety of the treatment and draw meaningful conclusions from the collected data. Here are some commonly used statistical tools:

1. Descriptive Statistics: Descriptive statistics provide a summary of the data collected in the study. Measures such as mean, median, standard deviation, minimum, maximum, and percentiles are calculated to describe the central tendency and variability of the data.
2. Student's t-test: The t-test is used to compare the means of two groups to determine if there are significant differences between them. In brain cancer preclinical studies, this test can be used, for example, to compare tumor sizes between treated and control groups.
3. Analysis of Variance (ANOVA): ANOVA is used to compare the means of multiple groups simultaneously. This test can be used in preclinical studies to compare the efficacy of different treatment groups or dosages on tumor regression.
4. Survival Analysis: Survival analysis methods, such as Kaplan-Meier curves and log-rank tests, are used to analyze time-to-event data, such as survival or tumor recurrence rates. These methods are essential for assessing treatment effects on overall survival or tumor-free survival in preclinical brain cancer studies.
5. Correlation Analysis: Correlation analysis helps determine the relationship between two variables. For example, we may want to assess the correlation between tumor size reductions and biomarker expression levels. Pearson's correlation coefficient or Spearman's rank correlation coefficient can be used for this purpose.
6. Regression Analysis: Regression analysis models the relationship between one dependent variable and one or more independent variables. In preclinical studies, we may perform linear regression to examine the association between treatment dosage and tumor size.
7. Multivariate Analysis: Multivariate analysis techniques, such as multivariate analysis of variance (MANOVA) or multivariate linear regression, are used when studying the effects of multiple independent variables simultaneously. This analysis is valuable when considering factors such as treatment type, dosage, and duration.
8. Survival regression: Survival regression models, such as Cox proportional hazards model, are employed to investigate the association between multiple independent variables and the time-to-event outcome, such as overall survival or tumor recurrence.
9. Power Analysis: Power analysis is performed before conducting a study to estimate the required sample size. It helps

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

ensure that the study has enough statistical power to detect significant treatment effects if they exist.

10. Data visualization and Statistical Graphics: Visualizing the data is important for understanding patterns and trends. Statistical graphics, such as scatter plots, histograms, box plots, or survival curves, can provide a visual representation of the data, facilitating the identification of associations or differences between groups. Overall It is important to note that the choice of statistical tools depends on the success of the study.

Statistical analysis

For the animal model generated here we will main apply:

- 1- Student's t-test: The t-test is used to compare the means of two groups to determine if there are significant differences between them. In brain cancer preclinical studies, this test can be used, for example, to compare tumor sizes between treated and control groups.
- 2-Analysis of Variance (ANOVA): ANOVA is used to compare the means of multiple groups simultaneously. This test can be used in preclinical studies to compare the efficacy of different treatment groups or dosages on tumor regression.
3. Survival Analysis: Survival analysis methods, such as Kaplan-Meier curves and log-rank tests, are used to analyze time-to-event data, such as survival or tumor recurrence rates. These methods are essential for assessing treatment effects on overall survival or tumor-free survival in preclinical brain cancer studies. The other tools above described will be used at the need within the program.

Timing of analysis data

Duration of the study:

The project run two parallel activities sections which are included in AIM 1 AIM 2 started at month 2, after generating the settings for the animal trials including the acquisition of the animals, cells and the drugs. Both aims are achieving results gathering results in animal models using combinatorial therapy in the NSG animal models. Those preclinical studies will be showing how modulation of PRUNE1, PRAJA2 and T cells in single and combinatorial action can achieve a significant benefit on therapy in xenografted animals. The third AIM 3 will be run on a second level (month 06-24), we expected to start on month 6 and finishing on month 24.

5.6 Expected outcomes

We will have running this program the following out-comes:

- 1- We expect the cooperative effect of both CAR-T and anti-prune molecules in both Medulloblastoma and Adult High grade Glioma, this will be an added outcome of the program for a new therapeutic intervention
- 2- We will generate PDX cells useful for scientific community for both research and pre-clinical settings for testing of new molecules
- 3- We will dissect the molecular grade and toxicity of importance to bring further in human our results.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

We are confident that we will be able to complete all the aims of this proposal. However, with regard to the experimental strategy we might have problems and possible solutions are:

- 1- generating PDX as proposed to pursuit the AIM 2, if the PDX establishment would fail we can anticipate that will be used GBM and MB PDXs already established by other labs (see data as presented; <https://www.europdx.eu/>; <https://www.seattlechildrens.org/research/centers-programs/childhood-cancer/our-labs/jim-olson-lab/btrl/>).
- 2- in vivo nanomolecules containing ASO-antisense PRAJA2 might not be effective, to sort this out we will generate Adenoviruses carrying anti-sense mRNA of PRAJA2.
- 3- The contemporary administration of LEO-AA75 and CAR-T approaches can be stressful for animals; in this case we will approach on changing the schedule of administration to avoid combinatorial physiological toxicity.
- 4- AIM 3 is highly demanding especially because there is a potential risk on toxic effect of the small molecule in combination with CAR-T. The comprehensive toxicology, which includes acute and chronic toxicity studies, genotoxicity

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

studies, reproductive and developmental toxicity studies, and any additional studies will be imply for the specific drugs (LEO-AA75).

5.8 Significance and Innovation

This grant is timely where the translational discovery on the use of immuno-systems to tackle tumorigenic cells is well acknowledged. Immunocomponents in particular T cells can be of help to fight the progression of tumorigenesis in brain. CAR T GD2 therapy is already an advance weapon in paediatric Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) (25) and high risk Neuroblastoma (26). Thus the combination of these two new targets targeting a TGF-beta inhibitor (LEO-AA75) and the RNA-ASOPraja2 tackling HIPPO signaling pathway will be used here in combination with the CAR-T in vivo in preclinical animal model. These results will support the notion that in combination with GD2-CAR-T an innovative therapy will be placed to impair progression of brain tumours. Finally, pharmacological and toxicological studies with appropriate documentations for the molecule LEO-AA75 will be provided for the next phase, FIRST IN MAN trial.

5.9 Bibliography

REFERENCES:

- 1) Northcott PA et al, Nat Rev Dis Primers. 2019.
- 2) Cavalli FMG et al, Cancer Cell. 2017.
- 3) Zollo M, Lancet Oncol. 2013.
- 4) van Solinge TS et al, Nat Rev Neurol. 2022.
- 5) Oronsky B et al, Front Oncol. 2021
- 6) Eisemann T et al, Genes Dev. 2022.
- 7) Gorini F et al, Front Genet. 2023.
- 8) Quail DF et al, Cancer Cell. 2017.
- 9) Ferrucci V et al, Brain. 2018.
- 10) Lignitto L et al, Nat Commun. 2013.
- 11) Bibbò F et al, Front Oncol. 2021.
- 12) Ferrucci V et al, iScience. 2020 Dec 13;24(1):101938.
- 13) Delle Donne R et al, Commun Biol. 2022.
- 14) Del Baldo G et al., Front Immunol. 2023 Mar 21;14:1142597.
- 15) Nazha B et al., Front Oncol. 2020.
- 16) Haydar D et al., Neuro Oncol. 2021 Jun 1;23(6):999-1011.
- 17) Nair AB et al, J Basic Clin Pharm. 2016.
- 18) Del Baldo G et al., Front Immunol. 2023.
- 19) Sterner RC et al, Blood Cancer J. 2021.
- 20) Quintarelli C et al, Oncoimmunology. 2018.
- 21) de Billy E et al, Neuro Oncol. 2022.
- 22) Del Bufalo F et al, N Engl J Med. 2023.
- 23) Brudno JN et al, Blood Rev. 2019.
- 24) Gargett T et al, Front Pharmacol. 2014.
- 25) Majzner, R.G., Nature 603, 934941 (2022).
- 26) Del Bufalo et al., N Engl J Med 2023; 388:1284-1295

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Timeline / Deliverables / Payable Milestones

- 1.1 In vivo experiments Anti-Prune1 small molecule and ASO RNA-anti Praja2 (month 1-6)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

1.2 In vivo experiments Anti-Prune1 small molecule and ASO RNA-anti Praja2 in combination with GD2 CAR T cells (month 6-12)

1.3 RNAseq, Chipseq Metabolomic analysis (month 12-18)

2.1 Collection of a cohort up to 40 samples (month 1-24)

2.2 WES Sequencing of the cohort samples and generation of PDX models (month 2-24)

3.1 Design and validation of Clinical Grade Leo-AA7.5 (month 6-12)

3.2 In Vivo Pharmacology/Toxicology studies (month 12-24)

Milestones 12 month

M1- We will reach task 1.1 in the first 6 months, and in vivo experiments task 1.2 with both ASO RNA-anti Praja2 and Anti-Prune1 small molecule in combination with GD2 CAR T.

M2- Then 2.1 task will be performed by making the first 20 PDX .

M3- Then we will follow task 3.1 that will be performed we will design and validate the clinical grade of Leo AA75.

Milestones 24 month

M4- We will reach the Task 1.3 will be completed with omics data by RNAseq, Chipseq and Metabolomic analysis .

M5- Then we will achieve the Task 2.2 will performed on cohorts samples and PDX model by WES Sequencing .

M6- In Final we will complete Task 3.2 by dissecting In Vivo Pharmacology/Toxicology studies .

Gantt chart

Gant Table07-10_paq3.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

The Institutions participating to the project have the resources, the infrastructures and the skills to perform the proposed research plan. In particular, participating institutions are actively enrolling the patients and the availability of samples to perform targeted sequencing analysis in a large cohort of samples is extremely high. In addition, laboratory has the equipment and the facilities to carry out all the experiments planned in this research project. In particular laboratory at the university of Naples is equipped with sterile rooms for cell cultures and transfections; laminar flow hoods biohazard II; CO2 incubators; automated cell counters; colony counters; BioPlex 200 System (BioRad); ELISA plate readers and general laboratory equipments (centrifuges, microscopes, small equipments for nucleic acid and protein electrophoresis and western blotting). The lab is also equipped with different medium- and high-throughput technologies for the analysis of nucleic acids.

Subcontract

The animal monitoring for the development of PDXs is performed by an institution with the following specificities: highly specialised personnel, fully devoted to the animal monitoring the development of PDXs. The institute in subcontracting role will be selected as user plant designed for biomedical research, in accordance with national and European regulations in force (Legislative Decree 26/2014, Directive 2010/63/EU), to guarantee the best housing conditions and the use of animal models, and promote good scientific practice allows the experimental use of mice and their breeding for experimental purpose. Standard operating procedures that take place at the subcontractor enclosure are certified as compliant with the quality management system ISO 9001:2015 and higher. The animal facility also consists of a large area dedicated to additional preclinical imaging procedures, which allow us to get anatomical, functional and dynamic information about the experimental animal models. The facility will host the NSG colony to run the PDX analyses a for in vivo studies including those proposed in AIM 1 and 2. Experiments such as xenograft here proposed will be performed here. Then the laboratory need to be equipped with a preclinical imaging system (IVIS Spectrum); one area used for small microsurgical procedures, provided with a stereotaxic frame, as well as ultrasound and inhalation anesthesia systems.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

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

The secondary collaborators researchers are part of AOU and SANTOBONO Units, thus contributing to the optimization of the development of the preclinical studies and the generation of the Bio-Bank (AIM1 and AIM2).

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

What is already know about this topic?

MB is the most common childhood cerebellar tumor¹. Among the molecular groups², Group3 and 4 (G3-4) show the worst prognosis due to metastasis³. GBM represents 67.5% of adult glial tumors⁴ with different subtypes defined by IDH1 mutations and 1p-19q co-deletion⁵. The therapy of MB and GBM consists of surgery, radiation, and chemotherapy with high toxicity^{1,5}. Recently, the immune cells in the brain microenvironment (TME) have been reported to drive tumorigenesis also in brain tumors, including MB^{6,7} and GBM⁸.

Details on what is already know about this topic

Brain cancer therapy did not receive so much improvements during the decades. Several potential new molecular targets have been identified mostly through NGS analysis but their use as target therapies had fail on improvements in patients outcome. CAR-T treatment in solid cancer has not achieved yet the same level of success like those obtained in treating the hematological cancer, but very recent data (ref. 25;26) have clearly shown that the use of GD2 CAR-T cells have an advantage in patients with solid tumours of both peripheral and central nervous system (Neuroblastoma and DIPG). In this respect at this time there is an urgent need of new preclinical drug testing and the proposal here tackle the combinatory use of CAR-T and small molecule with immune-modulatory function mainly acting on TGF beta HIPPO signalling.

What this reasearch adds?

We will use innovation to tackle combinatory treatment using CAR-T and Prune1 or Praja2 inhibition together with GD2 is the role of the Tumor Micro Environment in MBs and GBMs, with the overarching goal of gaining mechanistic and therapeutic insights to advance patient care. Beyond the clear relevance for patients with MBs and GBM, overall, our results will further add to new body of research on the side of new combinatory approaches using CAR-T in combination with a small molecule AA7.5 (Prune1 inhibitor) or with antisense RNA nanoparticle against Praja2. Our project, by closing this gap, wishes to provide the scientific community with a compendium of pathways to modulate in oncology diseases. This work will undoubtedly generate further hypotheses and open several lines of investigation, which will provide the basis for future translational studies. Lastly, we will also generate a PDX bank for the analysis aiming to provide a resource or reference for MBs and GBM cancer and the related disease studies in the context of cell specificity. Scientific and/or technological and/or social and/or economic impact of the project.

Details on what this reasearch adds

All the units in this proposal will contribute to the optimization and the development of preclinical studies and the establishment of a small Bio-Bank of MB and GBM tissues (AIM1 and AIM2). Collaborators are expert in the field of neurosurgery, clinical pathology, patient stratification, statistical analysis, management of clinical samples and Bio-Bank core facility, in vivo modelling of PDXs from brain tumors and in different aspects of cancer cell biology. They will perform studies aimed to define the molecular signature of MB and GBM and its tumor cell microenvironment, and to evaluate the therapeutic efficacy of inhibitors against the identified target genes (Praja2 and PRUNE1) in vivo. Moreover, the use of a new generation of CAR-T cells, alone or in combination with the target genes inhibitors, will provide a unique opportunity to perform pilot clinical studies against MB and GBM in a combinatory approach.

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

We can envision that our project will impact on all the below mentioned aspects:

- By combining top-class innovative approaches of signaling and cancer biology we will produce new knowledge on the MB and GBM tumor biology and on its intersection with developmental cascades;

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

- The dedicated approaches to be performed in our project will provide a technological proof of principle that will set a standard for future investigations;
- MB and GBM represent a highly aggressive brain malignancies that requires that new therapeutic approaches are developed and implemented. While our project is limited up to a preclinical stage, we are confident that we will identify pathways with the potential to be carried further on after the conclusion of our project towards preclinical development.
- This project bring the results ready for a trial "first in human" program

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

With respect of the public health this program will add value to make a substantial improvement of the neuro-net developed in south Italy by improving the clinical research in the frame of the rare cancer brain disease. In the third aim we envision for the use of a new small molecule which is indicating a clear route on immuno-modulatory function which can be used with great value on enhancing T functionality in brain (see preliminary data). Fostering acknowledge and high-level research collaboration among the research teams in cancer science will provide new therapeutic tools and in vivo models to accurately define complex phenotypes involved in the growth, development, chemoresistance and therapeutic responses to novel drugs for these aggressive brain tumors. This application will provide new future patient care therapies.

 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-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

6 - Budget

Total proposed budget (Euro)				
Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	175.000,00	175.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	228.700,00	0,00	228.700,00	22,92
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	537.000,00	0,00	537.000,00	53,81
3c Model Costs	28.000,00	0,00	28.000,00	2,81
4 Subcontracts *	57.850,00	0,00	57.850,00	5,80
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	5.000,00	0,00	5.000,00	0,50
7 Travels	18.600,00	0,00	18.600,00	1,86
8 Publication Costs	19.500,00	0,00	19.500,00	1,95
9 Dissemination	19.950,00	0,00	19.950,00	2,00
10 Overheads *	65.500,00	0,00	65.500,00	6,56
11 Coordination Costs	17.900,00	0,00	17.900,00	1,79
Total	1.173.000,00	175.000,00	998.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

NA

Budget Justification	
1 Staff Salary	UO1 10% PI and Co-PI salary UO2 20% Principal Collaborators Salary UO3 20% Principal collaborators Salary UO4 20% Principal collaborators Salary
2 Researchers' Contracts	UO1 100% additional researchers to hire UO2 a young researcher dedicated 100% to the project, UO3 One researcher PostDoc for 2 years UO4 25000 Euros per year
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	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-TR1-2023-12378404

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Campania

Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

3b Supplies	UO1 reagents, NSG mice, PDX, imaging reagents Molecular biology, Abs, WB, electrophoresis solutions UO2 bioinformatic analysis (Nanostring technologies) UO3 Cosumables for experimental activities UO4 Vials, siringes, needles, devices for tumour biopsy
3c Model Costs	UO1 Animal Model costs UO2 NA UO3 NA UO4 NA
4 Subcontracts	UO1 AIM 2 - PDX generation 2.2 UO2 Bioinformatic analysis, animal facility UO3 NA UO4 NA
5 Patient Costs	UO1 NA UO2 NA UO3 NA UO4 NA
6 IT Services and Data Bases	UO1 NA UO2 NA UO3 NA UO4 Statistic Software and database
7 Travels	UO1 UO2 UO3 UO4 Attending Congresses and Courses
8 Publication Costs	UO1 UO2 UO3 UO4 Journals Payment and fees
9 Dissemination	UO1 Management of various dissemination activities UO2 NA UO3 NA UO4 NA
10 Overheads	UO1 UO2 UO3 UO4 Office Supplies, equipment maintainaince and general lab services
11 Coordination Costs	UO1 Communication, decision making and other activities to manage the whole project UO2 NA UO3 NA UO4 NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Proposed total budget UO1 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	40.000,00	40.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	13,13
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	361.050,00	0,00	361.050,00	59,27
3c Model Costs	28.000,00	0,00	28.000,00	4,60
4 Subcontracts	40.000,00	0,00	40.000,00	6,57
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	11.000,00	0,00	11.000,00	1,81
8 Publication Costs	11.500,00	0,00	11.500,00	1,89
9 Dissemination	19.950,00	0,00	19.950,00	3,27
10 Overheads	39.800,00	0,00	39.800,00	6,53
11 Coordination Costs	17.900,00	0,00	17.900,00	2,94
Total	649.200,00	40.000,00	609.200,00	100,00

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Budget Justification	
1 Staff Salary	10% PI and Co-PI salary
2 Researchers' Contracts	100% additional researchers to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	In vivo: CART-T reagents, NSG mice, PDX, imaging reagents In vitro: Molecular biology , Abs, WB, electrophoresis solutions Next generation Sequencing (WES ,RNA seq) Human tumor samples collection reagents: Crio-vials and media collection, material delive
3c Model Costs	Animal Model costs
4 Subcontracts	AIM 2 - PDX generation 2.2
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	Attending Congresses and Courses
8 Publication Costs	Journals Payment and fees
9 Dissemination	Management of various dissemination activities
10 Overheads	Office Supplies, equipment maintainaince and general lab services
11 Coordination Costs	Communication, decision making and other activities to manage the whole project

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Proposed total budget UO2 Institution: OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU' (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	50.000,00	50.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	45.000,00	0,00	45.000,00	18,84
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	150.800,00	0,00	150.800,00	63,15
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	17.850,00	0,00	17.850,00	7,47
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	5.000,00	0,00	5.000,00	2,09
8 Publication Costs	4.500,00	0,00	4.500,00	1,88
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	15.650,00	0,00	15.650,00	6,55
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	288.800,00	50.000,00	238.800,00	100,00

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Budget Justification	
1 Staff Salary	20% Principal Collaborators Salary
2 Researchers' Contracts	The requested budget allocation is for a young researcher dedicated 100% to the project, for both in vitro and in vivo xenograft brain tumor models.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Bioinformatic analysis (Nanostring technologies) includes consumables, kits for DNA and RNA extraction for library preparation and sequencing consumables: such as sequencing primers, flow cells, and other consumables for the actual sequencing
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	Bioinformatic analysis, animal facility
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	Expenses related to UO collaboration and Interaction Meeting relative to the project.
8 Publication Costs	Publication costs include submission charges, reprinting and color pictures charges for published papers. (incl. open access fees).
9 Dissemination	NA
10 Overheads	Office Supplies, equipment maintenance and general lab services
11 Coordination Costs	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Proposed total budget UO3 Institution: NEUROMED (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	50.000,00	50.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	53.700,00	0,00	53.700,00	71,60
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	13.650,00	0,00	13.650,00	18,20
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	1.100,00	0,00	1.100,00	1,47
8 Publication Costs	1.500,00	0,00	1.500,00	2,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	5.050,00	0,00	5.050,00	6,73
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	125.000,00	50.000,00	75.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Campania

Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Budget Justification

1 Staff Salary	20% Principal collaborators Salary
2 Researchers' Contracts	One researcher PostDoc for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Consumables for experimental activities, material for human crio-preservation, bioinformatics internal service, media for cell culture of PDX.
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	Attending meetings and courses
8 Publication Costs	Journals payment and fees
9 Dissemination	NA
10 Overheads	Office Supplies, equipment maintenance and general lab services
11 Coordination Costs	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Proposed total budget UO4 Institution: SANTOBONO (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	35.000,00	35.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	50.000,00	0,00	50.000,00	66,67
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	11.500,00	0,00	11.500,00	15,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	5.000,00	0,00	5.000,00	6,67
7 Travels	1.500,00	0,00	1.500,00	2,00
8 Publication Costs	2.000,00	0,00	2.000,00	2,67
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	5.000,00	0,00	5.000,00	6,67
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	110.000,00	35.000,00	75.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Campania

Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Budget Justification

1 Staff Salary	20% Principal Collaborators Salary
2 Researchers' Contracts	25000 Euros per year
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Vials, siringes, needles, devices for tumour biopsy
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	Statistic Software and database
7 Travels	Attending Congresses and courses
8 Publication Costs	Journal payment and fees
9 Dissemination	NA
10 Overheads	Office Supplies, equipment maintainance and general lab services
11 Coordination Costs	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-TR1-2023-12378404

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Campania

Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Principal Investigator Data

Cognome: Zollo

Nome: Massimo

Genere: M

Codice fiscale: ZLLMSM63R08F839L

Documento: Carta d'identità, Numero: CA84230JC

Data di nascita: 08/10/1963

Luogo di nascita: Napoli

Provincia di nascita: NA

Indirizzo lavorativo: Viale Colli Aminei 279

Città: Napoli

CAP: 80131

Provincia: NA

Email: mzzollo99@gmail.com

Altra email: massimo.zollo@unina.it

Telefono: +393384410761

Altro telefono: 081 746 3777

Qualifica: Professore ordinario

Struttura: Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche

Istituzione: Università di Napoli Federico II

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? Yes

Nome datore/ente di lavoro non SSN:

Nome istituzione SSN: AOU Federico II

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

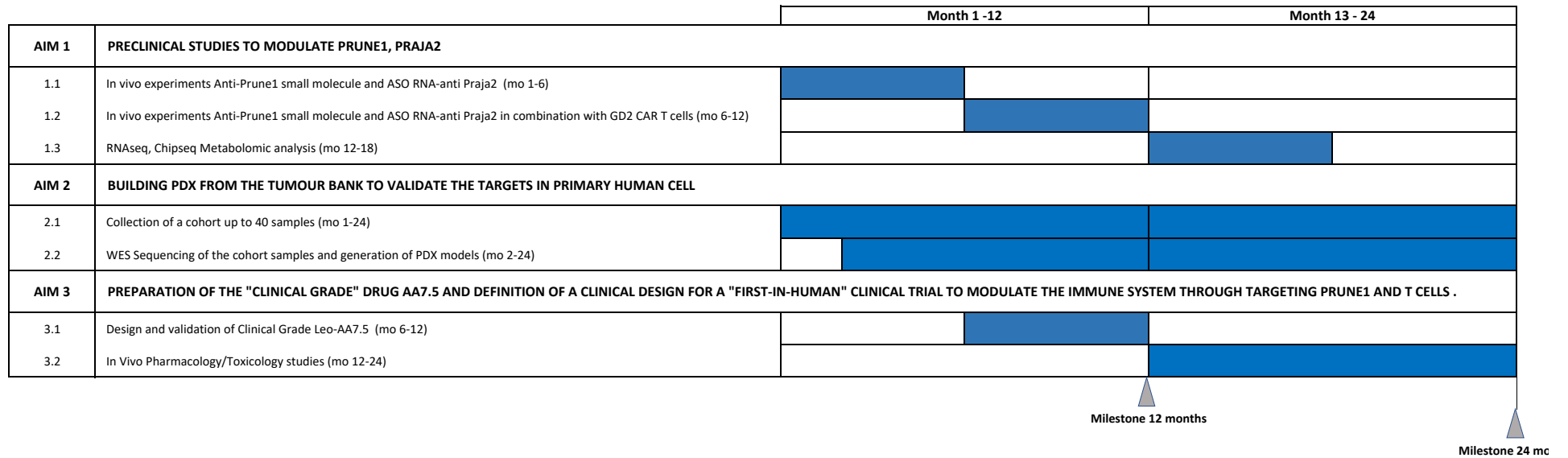
Con l'invio della presente proposta si dichiara che la stessa o parti significative di essa non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici o privati e che di conseguenza vi è assenza del c.d. doppio finanziamento ai sensi dell'art. 9 del Regolamento (UE) 2021/241, ossia che non ci sia una duplicazione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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-TR1-2023-12378404	Call section: Tumori Rari
Applicant Institution: Campania	Applicant/PI Coordinator: Zollo Massimo

Project validation result

Message: Success



Milestone 12 months	M1- We will reach task 1.1 in the first 6 months, and in vivo experiments task 1.2 with both ASO RNA-anti Praja2 and Anti-Prune1 small molecule in combination in combination with GD2 CAR T. M2- Then 2.1 task will be performed by making the first 20 PDX . M3- In Final task 3.1 will be performed we will design and validate the clinical grade of Leo AA75.
Milestone 24 months	M4- We will reach the Task 1.3 will be completed with omics data by RNAseq, Chipseq and Metabolomic analysis . M5- Then we will achieve the Task 2.2 will performed on cohorts samples and PDX model by WES Sequencing . M6- In Final we will complete Task 3.2 by dissecting In Vivo Pharmacology/Toxicology studies .