

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

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Lombardia** e il Principal Investigator della ricerca **NIOLETTA DEL PAPA**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12376202**, dal titolo **BAG3: a new biomarker of interstitial lung disease and possible therapeutic target for tissue fibrosis**;

Premesso che

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 9 luglio 2021 recante l’individuazione delle amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, ai sensi dell’articolo 8, comma 1, del

citato decreto legge 31 maggio 2021, n. 77, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 luglio 2021, n. 108;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTE le “Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori”, predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell’economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che contengono indicazioni procedurali per un corretto espletamento delle attività di controllo e rendicontazione delle spese e di Milestone & Target e di ogni altro adempimento previsto dalla normativa comunitaria e nazionale applicabile al PNRR, a norma dell’art. 8, punto 3, del decreto legge 77 del 31 maggio 2021, come modificato dalla legge di conversione 29 luglio 2021, n. 108;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il 1° avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell’ambito del PNRR, pubblicato sul sito web del Ministero della salute il 20 aprile 2022 e sulla gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, sulle seguenti tematiche: Proof of concept (PoC), Malattie Rare (MR) con esclusione dei tumori rari, Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia); VISTO il decreto direttoriale n. 27 del 2 novembre 2022, registrato con Visto n. 1054 dall’Ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022, con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTO l’art. 7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ove vengono individuati gli uffici in cui si articola la Direzione

generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, indicando le specifiche competenze assegnate agli uffici 3 e 4 della stessa;

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

VISTO il decreto direttoriale del 14 dicembre 2022 contenente l'individuazione del Dott. Gaetano Guglielmi quale soggetto firmatario per il Ministero di tutte le convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui agli avvisi pubblici nell'ambito del PNRR;

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

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

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Giovanni Pavesi** in qualità di legale rappresentante del **Regione Lombardia**, codice fiscale **80050050154** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **NICOLETTA DEL PAPA** (codice fiscale **DLPNLT62A55A944X**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376202** dal titolo **BAG3: a new biomarker of interstitial lung disease and possible therapeutic target for tissue fibrosis**

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 Lombardia** codice fiscale **80050050154**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **NICOLETTA DEL PAPA**, codice fiscale **DLPNLT62A55A944X**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376202** dal titolo **BAG3: a new biomarker of interstitial lung disease and possible therapeutic target for tissue fibrosis**, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

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

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

- g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **810.860,00€** (Euro **ottocentodiecimilaottocentosessanta/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
 6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
 7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
 8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

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

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

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

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

irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie, nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;

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

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

Art. 8 Valutazione finale

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

- in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
 4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore/beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
 5. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantunesimo 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 cinquantunesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionale e a quelle europee

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore/beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

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

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere

che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.

2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.
3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

1. Ai fini della digitalizzazione dell'intero ciclo di vita del progetto, tutte le comunicazioni con il Ministero della salute devono avvenire attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca, a disposizione del Soggetto attuatore-beneficiario e laddove necessario attraverso il sistema messo a disposizione dal Ministero dell'Economie e Finanze denominato "ReGiS".
2. Il Soggetto attuatore/beneficiario attraverso il proprio 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
Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Giovanni Pavesi**, codice fiscale **PVSGNN61L10L781D** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **NIOLETTA DEL PAPA**, codice fiscale **DLPNLT62A55A944X**

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376202	Project topic: C2) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia
PI / Coordinator: Del Papa Nicoletta	Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	Istitution that perform as UO for UO1: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

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

Proposal title: BAG3: a new biomarker of interstitial lung disease and possible therapeutic target for tissue fibrosis

Duration in months: 24

MDC primary: Ematologia e Immunologia

MDC secondary: Cardiologia-Pneumologia

Project Classification IRG: Cardiovascular and Respiratory Sciences

Project Classification SS: Lung Injury, Repair, and Remodeling - LIRR

Project Keyword 1: Pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases: Includes granulomatous diseases (such as sarcoidosis), idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pneumonias, autoimmune lung diseases, and lymphangioleiomyomatosis. This would also include involvement of mesenchymal stem cells, epithelium dysfunction, and epithelial-mesenchymal transition.

Project Request: **Animals:** ☒

Humans: ☒



Clinical trial: ☐

Project total financing request to the MOH: € 810.860

Free keywords: BAG3, Systemic sclerosis, Rheumatic diseases

Declarations

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta



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

Personal data protection

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

ILDs encompass heterogeneous disorders with various clinical courses. Idiopathic pulmonary fibrosis is a prototype of progressive fibrosing ILD with a poor prognosis. However, fibrosing ILDs other than IPF, including autoimmune ILDs, also have a progressive phenotype, with high morbidity and mortality. Current understanding is limited regarding the pathogenesis of PF-ILDs. Some ILDs are primarily fibrotic, while other ILDs are predominantly inflammatory disorders but can shift to a fibrotic pathway at a later stage. Although the initial pathogenetic mechanisms are distinct among different PF-ILDs, the processes resulting in self-sustaining fibrosis and organ damage are likely to be common. Specifically, persistent and unregulated myofibroblasts that fail to undergo apoptosis contribute via excessive deposition of connective proteins to lung tissue structural and mechanical changes (remodeling), resulting in the loss of alveolar function. The fibrosing process eventually becomes self-perpetuating, as increased lung tissue stiffness and damage further recruits and activates myofibroblasts. Persistent myofibroblast activity contributes to excessive deposition of the extracellular matrix and aberrant lung repair, leading to tissue scar formation, distortion of the alveolar structure, and irreversible loss of lung function. Among cytokines, TGF- β drives the differentiation of fibroblasts into apoptosis-resistant myofibroblasts and sustains the production of extracellular matrix components. Several serum biomarkers have been tested for their ability to predict disease progression, but no molecule has been validated as a prognostic marker for use in clinical practice so far. Importantly, while many therapeutic targets are measurable, biomarkers that reflect the activity of these therapeutic targets on specific cells in specific tissues may ultimately be more informative than the targets themselves. Bcl2-associated athanogene 3 (BAG3) protein is a member of the BAG family of co-chaperones that interacts with the ATPase domain of the heat shock protein-70 through BAG domain. BAG3 is constitutively present in a few normal cell types and some tumors, while its expression is induced by stressful stimuli in a wide variety of cells. BAG3 interacts with several partner proteins regulating different pathways, including apoptosis, autophagy and motility. Recent studies suggest that BAG3 can directly and/or indirectly regulate the fibrotic processes. Our study will shed light on the validity of BAG3 protein as a serum biomarker and therapeutic target in PF-ILD patients. We aim to determine the usefulness of the proposed biomarker in clinical practice to

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta



indicate disease progression, adoption of aggressive therapies and to assess drug effects. We will analyze the plasmamembrane expression of BAG3R and its ability to activate the signaling pathway in fibroblasts from SSc patients compared to healthy donors, and the ability of BAG3 to induce collagen production and release in these cells. We will also test whether SSc fibroblasts express and secrete BAG3, activating an autocrine circuit. Furthermore, we will study the functional connection of BAG3 and TGFbeta-mediated pathways. Finally, we will evaluate the effect of BAG3 blockade in an in vivo model of bleomycin-induced fibrosis. The therapeutic efficacy of anti-BAG3 humanized antibodies in animal models might suggest a promising disease-modified agent in the landscape of PF-ILDs anti-fibrotic options.

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 - Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano	09320530968	Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano	PI, co-PI and Research Collaborators		X
2 - Regione Campania	80018670655	Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria, "Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	Research Collaborators, Laboratory Unit	X	X
3 - Regione Sicilia	04721290874	Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Respiratory Medicine, University of Catania- Laboratory of Experimental Respiratory Medicine	Research Collaborators	X	X
4 - Regione Abruzzo	01335970693	Department of Innovative Technologies in Medicine & Dentistry.	Research Collaborators		X



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - CAPORALI ROBERTO FELICE	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano	Director of Clinical Unit; Clinical studies and recruitment of PF-ILD secondary to rheumatic patients ₂
2 - De Laurenzi Vincenzo	Regione Abruzzo	Full Professor of Clinical Biochemistry; Research collaborator
3 - PIERAGOSTINO DAMIANA	Regione Abruzzo	Associate Professor; Research collaborator
4 - TURCO MARIA CATERINA	Regione Campania	Full Professor of Biochemistry; Research collaborator
5 - Vancheri Carlo	Regione Sicilia	Research collaborator; Full Professor of Respiratory diseases; Clinical studies and PF-ILD patients ₂ recruitment
6 Under 40 - MINNITI ANTONINA	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano	Research Collaborator
7 Under 40 - TORRISI SEBASTIANO EMANUELE	Regione Sicilia	Research Collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - CAPORALI ROBERTO FELICE	X			22/03/1960	M
2 - De Laurenzi Vincenzo			X	15/04/1966	M
3 - PIERAGOSTINO DAMIANA				10/08/1981	F
4 - TURCO MARIA CATERINA				04/06/1956	F
5 - Vancheri Carlo				09/05/1957	M
6 Under 40 - MINNITI ANTONINA				09/10/1987	F
7 Under 40 - TORRISI SEBASTIANO EMANUELE				06/08/1985	M

Responsible who requests CE authorization: Del Papa Nicoletta

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

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 - Crotti Chiara	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano	24/10/1981	F	Research collaborator	Degree in Medicine	PhD student on Clinical and Experimental Biomedical Sciences, University of Verona
1 - D'ARDIA ANGELA	Regione Campania	07/10/1993	F	Research collaborator	Degree in molecular biology	PhD student Dept. of Medicine, Surgery and Dentistry "Schola Medica Salernitana"
2 - PICARIELLO CATERINA	Regione Campania	14/09/1989	F	Research collaborator	Degree in Biology	Biologist, the Department of Pathological Anatomy of the Hospital AOU - San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona of Salerno
3 - SAMBATARO GIANLUCA	Regione Sicilia	09/03/1984	M	Research collaborator	Degree in Medicine	Medical Director Hospital "policlinico S.Marco" of Catania

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:



Address: Dipartimento di Reumatologia, ASST Pini-CTO, Piazza Cardinal Ferrari, 1 - 20122 Milano

PEC: protocollo@pec.asst-pini-cto.it

Operative Unit Number 2:

Address: Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria, "Scuola Medica Salernitana",
Università degli Studi di Salerno,
Via S. Allende, 84081 Baronissi (SA)

PEC: ammicent@pec.unisa.it

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Operative Unit Number 3:

Address: DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE INNOVATIVE IN MEDICINA & ODONTOIATRIA
SSD: BIOCHIMICA CLINICA E BIOLOGIA MOLECOLARE CLINICA
Università degli Studi G. D'Annunzio
VIA DEI VESTINI, 31-66100 Chieti

PEC: ateneo@pec.unich.it

Operative Unit Number 4:



Address: AOUP ġG. Rodolico - San Marcoġ - via S. Sofia, 78 - 95123 Catania

PEC: protocollo@pec.policlinico.unict.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: xx

PEC: xx

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Del Papa

First Name: Nicoletta

Last name at birth:

Gender: F

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 15/01/1962

Place of Birth: Bologna

Official H index (Scopus or Web of Science): 39.0

Scopus Author Id: 7004010710

ORCID ID: 0000-0003-1549-8852

RESEARCH ID: K-8513-2016

Contact address

Current organisation name: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

Street: Via Pini 9

Postcode / Cedex: 20122

Town: Milano

Phone: +393924144595



Phone 2: 02-58296663

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan	Specialization / Specializzazione	Interaction of anti-beta2 glycoprotein and endothelial cells	1991	1997
University of Milan	Specialization / Specializzazione	Anti-phospholipid antibodies characterization	1989	1991
University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Anti-endothelial cell antibodies in vasculitides	1983	1989

Personal Statement:

The project is aimed to investigate the possible role of BAG3 protein in progressive fibrosing ILDs, primary and secondary to connective tissue diseases. We will investigate: serum BAG3 values as a biomarker of disease activity/severity; the expression/modulation of BAG3 and its receptor by fibrosis effector cells; the therapeutic efficacy of the anti- BAG3 mAb in in vivo experimental models. The Institute where Dr Del Papa is working is the largest Rheumatology Italian Department for the diagnosis and treatment of patients suffering from connective tissue diseases. Dr Del Papa's role will be project coordination, sera bio-bank design, biobank procedures set-up and maintenance, patients clinical data collection, analysis of experimental results and their correlation with clinical data.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milan	Postgraduate School of Rheumatology	Milan, Italy	adjunct Professor of Rheumatology at the Milan postgraduate school of Rheumatology	2019	2032
ASST G. Pini-CTO	Dept. Rheumatology	Milano, Italy	Director, Scleroderma Clinic	2014	2032
ASST Gaetano Pini-CTO	Dept. of Rheumatology	Milano, Italy	Rheumatologist with permanent position. Medical manager. Responsible for outpatient clinic.	1999	2014
Ospedale Maggiore Policlinico Università degli studi di Milano	Dept. Internal Medicine and Clinical Immunology	Milano, Italy	Assistant Professor Involvement in the diagnosis and treatment of rheumatic diseases (including systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis) with particular attention to the problems related to the pregnancy of women with antiphospholipid antibodies and SLE.	1994	1999

Other awards and honors

1998 Winner of an open competition for a 2-year research fellowship Internal medicine, University of Milano.

1996 Winner of the "Young Investigator's Award" at the 7th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies - New Orleans, 9-13 october 1996

2012 Award for one of the best and most original works presented at the Systemic Sclerosis World Congress 2012



2018 Award for one of the best and most original works presented at the Systemic Sclerosis World Congress 2018

Other CV informations



Experienced Rheumatologist specialized in the diagnosis and treatment of rheumatic diseases with considerable expertise in the diagnosis and treatment of Systemic Sclerosis, particularly in the field of innovative therapies, including stem cell therapies. Extensive knowledge in systemic sclerosis research with particular regard to the mechanisms of endothelial damage, angiogenesis and vasculogenesis and endothelial-mesenchymal transition and adipose mesenchymal cells/fibroblast transition. Described and defined for the first time the presence of circulating endothelial cells and progenitors in

the course of Systemic Sclerosis. Member of the steering committee of the Autoimmune Disease Working Party of the EBMT. Member of the Management Board of FIRA (Federazione italiana Ricerca Artrite)

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria	Article	39-54	10	2018	10.1177/1759720X17746319	29387177	13	F
Pain in primary Sjögren's syndrome	Review	63-70	29	2021	10.1016/j.berh.2015.05.002	26267000	28	L

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
High NEMO score values in nailfold videocapillaroscopy are associated with the subsequent development of ischaemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis	Article	1-8	22	2020	10.1186/s13075-020-02342-5	33050944	2	F
Taking care of systemic sclerosis patients during COVID-19 pandemic: rethink the clinical activity	Article	2063-2065	39	2020	10.1007/s10067-020-05191-4	32462423	3	L
Novel COroNaVirus Disease 2019 (COVID-19) epidemic: What are the risks for systemic sclerosis patients?	Letter with Data	1-2	19	2020	10.1016/j.autrev.2020.102558	32380317	13	F
Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: Results of a monocentric randomized controlled study	Article	1-11	21	2019	10.1186/s13075-018-1792-8	30616671	23	F
NEMO score in nailfold videocapillaroscopy is a good tool to assess both steady state levels and overtime changes of disease activity in patients with systemic sclerosis: A comparison with the proposed composite indices for this disease status entity	Article	1-8	21	2019	10.1186/s13075-019-2032-6	31783890	6	F
Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of Systemic sclerosis	Review	1-12	9	2018	10.3389/fimmu.2018.02390 30386340	30386340	24	F
The Role of endothelial progenitors in the repair of vascular damage in systemic sclerosis	Review	1-10	9	2018	10.3389/fimmu.2018.01383 29967618	29967618	25	F
Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis	Article	53-58	52	2017	10.1038/bmt.2016.211	27548467	35	F
The cumulative number of micro-haemorrhages and micro-thromboses in nailfold videocapillaroscopy is a good indicator of disease activity in systemic sclerosis: A validation study of the NEMO score	Article	1-9	109	2017	10.1186/s13075-017-1354-5	28610600	18	F
Phenotypical and functional characteristics of in vitro-expanded adipose-derived mesenchymal stromal cells from patients with systematic sclerosis	Article	841-854	26	2017	10.3727/096368917X694822	28139194	18	L
Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis	Article	2297-2305	24	2015	10.3727/096368914X685636	25506730	55	F
Autologous fat grafting in the treatment of fibrotic perioral changes in patients with systemic sclerosis	Article	63-72	24	2015	10.3727/096368914X674062	10.3727/096368914X674062	56	F



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Nailfold videocapillaroscopy microhaemorrhage and giant capillary counting as an accurate approach for a steady state definition of disease activity in systemic sclerosis	Article	1-8	16	2014	10.1186/s13075-014-0462-8	25296743	28	F
Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria	Review	39-54	10	2018	10.1177/1759720X17746319	29387177	13	F
Classification and diagnostic criteria in Sjögren's syndrome: a long-standing and still open controversy	editorial	1953-1954	76	2017	10.1136/annrheumdis2017-211378	28522453	10	L
Is adipose-tissue or its fraction grafting really effective in the treatment of scleroderma hand?	editorial	keab707	keab	2021	10.1093/rheumatology/keab707	34559208	0	F
Quantification of Ground Glass Opacities Can Be Useful to Describe Disease Activity in Systemic Sclerosis.	Article	225	10	2020	10.3390/diagnostics10040225	32316226	4	L
From mechanisms of action to therapeutic application: A review on current therapeutic approaches and future directions in systemic sclerosis.	Review	756-769	29	2016	10.1016/j.j.berh.2016.02.004	27107511	4	F

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

** Autocertificated



Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
Antibodies to endothelial cells in primary vasculitides mediate in vitro endothelial cytotoxicity in the presence of normal peripheral blood mononuclear cells	Article	267-274	63	1992	10.1016/0090-1229(92)90232-D	1623646	92	
Characterization of the endothelial surface proteins recognized by anti-endothelial antibodies in primary and secondary autoimmune	Article	211-216	70	1994	10.1006/clin.1994.1031	8313658	103	
Anti-endothelial cell antibodies and autoimmune diseases	Article	275-286	12	1994	10.1007/BF02802322	7804959	25	
Anti-endothelial cell IgG antibodies from patients with Wegener's granulomatosis bind to human endothelial cells in vitro and induce adhesion molecule expression and cytokine secretion	Article	758-766	39	1996	10.1002/art.1780390507	8639172	141	
Endothelial cells as a target for antiphospholipid antibodies: Role of anti-beta 2 glycoprotein I antibodies	Article	212-217	38	1997	10.1111/j.1600-0897.1997.tb00301.x	9325495	53	
Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies: Human polyclonal and monoclonal anti-β2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent β2- glycoprotein I and induce endothelial activation	Article	551-561	40	1997	10.1002/art.1780400322	9082944	262	

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit. **
Anti-endothelial cell IgG fractions from systemic lupus erythematosus patients bind to human endothelial cells and induce a pro-adhesive and a pro-inflammatory phenotype in vitro	Article	423-429	8	1999	10.1177/096120339900800603	10483009	86
Circulating Endothelial Cells as a Marker of Ongoing Vascular Disease in Systemic Sclerosis	Article	1296-1304	50	2004	10.1002/art.20116	15077314	146
Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis	Article	2605-2015	54	2006	10.1002/art.22035	16868984	140
Antiendothelial cell antibodies induce apoptosis of bone marrow endothelial progenitors in systemic sclerosis	Article	2053-2063	37	2010	10.3899/jrheum.091346	20716660	33

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AILS-Italy	ASST G. Pini-CTO and Università degli Studi di Verona	2019	Caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali derivate dal tessuto adiposo di pazienti affetti da sclerosi sistemica: focus sul loro potenziale angiogenico e sulle possibili applicazioni cliniche	Coordinator	20.000,00	https://www.ails.it/categoria/area-medica/bandi-scientifici/
AILS- Italy	ASST G. Pini-CTO	2014	Progenitori mesenchimali midollari e Sclerosi Sistemica: possibile ruolo patogenetico nei meccanismi della fibrosi e potenziali sviluppi terapeutici	Coordinator	25.000,00	https://www.ails.it/bando-di-concorso-in-collaborazione-con-apmar-assmaf/
AILS - Italy	ASST G. Pini-CTO	2018	Innesti di tessuto adiposo autologo nel trattamento delle ulcere acrali in pazienti con Sclerosi sistemica	Coordinator	25.000,00	https://www.ails.it/borsa-di-studio-al-dh-di-reumatologia-diretto-dal-dott-luigi-sinigaglia-a-favore-del-lipofilling/

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.3 CO-PI Profile

Last Name: CAPORALI
First Name: ROBERTO FELICE

Last name at birth:
Gender: M

Title: Director of Clinical Unit;
Clinical studies and recruitment of PF-ILD secondary to rheumatic patients;

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Cremona

Nationality: Italiana

Date of birth: 22/03/1960

Official H index (Scopus or Web of Science): 59.0

Scopus Author Id:35369730800

ORCID ID:0000-0001-9300-6169

RESEARCH ID:AAB-1873-2019

Contact address

Current organisation name: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

Street: piazza cardinale ferrari

Postcode / Cedex: 20122

Town: milano

Phone:+393355361322



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Anti-HNRT Antibodies inpatients with Rheumatoid Arthritis	1990	1995
University of Pavia, Pavia, Italy	Specialization / Specializzazione	Antibodies from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus recognize different epitopes of a single heterogeneous nuclear rnp core protein	1985	1990
School of Medicine University of Pavia, Pavia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Cytofluometric study on peripheral blood B lymphocytes in multiple myeloma	1980	1985

Personal Statement:

Prof. Roberto Caporali will coordinate the project . Based on his high expertise in the diagnosis and treatment of autoimmune diseases, he will help PI, Dr. Del Papa, in designing the project, analysing clinical data and experimental results. He will be responsible for coordination of the team with regard to both the clinical and the experimental parts.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milan	Rheumatology	Milan, Italy	Full Professor Rheumatology	2019	2032
ASST G. Pini-CTO Rheumatology Department	Division of Rheumatology	Milan, Italy	Director	2019	2032
Policlinico S. Matteo University Hospit	Division of Rheumatology	Pavia, Italy	Director, Early Arthritis Clinic	2007	2019
University of Pavia	Department of Internal Medicine, Section of Rheumatology	Pavia, Italy	Associate professor of Rheumatology; Teaching rheumatology at the Pavia School of Medicine. Teaching Rheumatology at the postgraduate school of Internal Medicine, Rehabilitation Medicine, Rheumatology	2005	2019
University of Pavia	Postgraduate school of Internal Medicine	Pavia, Italy	Contract professor Teaching rheumatology	1992	2005
Policlinico S. Matteo University Hospital	Division of Rheumatology	Pavia, Italy	Medical manager, Responsible for the outpatient clinic.	1994	2005

Other awards and honors



0

Other CV informations

Director of the Rheumatology Department in Gaetano Pini Hospital. Actually involved in many clinical studies on rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic diseases ((RA, SLE, Systemic sclerosis). He is conducting research on the usefulness of ultrasonography in rheumatoid arthritis, on the role of Synovial biopsy in the diagnosis of Rheumatoid arthritis, on the clinical relevance of autoantibody in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis, on the role of adipose tissue mesenchymal stem cells in Systemic Sclerosis. He is member of the Commission for the National guidelines for the use of biologics in the treatment of rheumatic diseases and of the EULAR steering committee for the recommendations for the management of Rheumatoid Arthritis and Systemic sclerosis.

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Impact of COVID-19 outbreak in an Italian cohort of patients with systemic sclerosis	Article	1-8	12	2020	10.1177/1759720X20953356	33029203	5	L
Disease-related malnutrition in outpatients with systemic sclerosis	Article	666-671	31	2012	10.1016/j.clnu.2012.02.010	22417677	38	F
In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis	Article	245-249	72	2013	10.1136/annrheumdis-2012-201817	23060009	72	L
COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!	Review	1-7	19	2020	10.1016/j.autrev.2020.102523	32205186	237	L



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis	Article	1-8	18	2016	10.1186/s13075-016-1116-9	27716332	66	L
The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis	Review	1-13	2013	2013	10.1155/2013/759760	24205507	61	L
Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs	Article	1-9	14	2012	10.1186/ar3742	22336440	39	L
Serum prealbumin is an independent predictor of mortality in systemic sclerosis outpatients	Article	315-319	55	2015	10.1093/rheumatology/kev322	26359329	29	L
The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis	Review	1-13	2013	2013	10.1155/2013/759760	24205507	61	L
What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases?	Letter with Data	NOT_FOUND	80	2021	10.1136/annrheumdis-2020-217615	32321723	64	L
COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis	Review	465-470	16	2020	10.1038/s41584-020-0451-z	32561873	63	L
Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: More than a simple association	Review	NOT_FOUND	2012	2012	10.1155/2012/147354	23024462	45	L
The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives	Review	1185-1195	16	2017	10.1016/j.autrev.2017.10.002	29037899	51	L
Back to the future: Forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management	Article	18-20	77	2018	10.1136/annrheumdis-2017-211458	28768630	25	F
Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis	Article	485-495	37	2019	NOT_FOUND	30183607	24	F

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

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
regione lombardia, Italy	ASST G.Pini-CTO	2020	Impatto dell'infezione di Covid-19 nelle malattie reumatiche croniche trattate con farmaci immunosoppressori	Coordinator	46.152,00	https://www.albopretorionline.it/gpini/alboente.aspx?ente=gpi12459&piva=00903310159&sez=SCAD&anno=2020&categoria=Deliberazioni

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: De Laurenzi First Name: Vincenzo	Last name at birth: Gender: M
Title: Full Professor of Clinical Biochemistry; Research collaborator Nationality: Italiana Date of birth: 15/04/1966	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Roma
Official H index (Scopus or Web of Science): 45.0 Scopus Author Id: 57189853776 ORCID ID: 0000-0002-7506-1743 RESEARCH ID: K-7471-2016	

Contact address



Current organisation name: Regione Abruzzo	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Innovative Technologies in Medicine & Dentistry.	
Street: Via dei Vestini 31	
Postcode / Cedex: 66100	Town: Chieti
Phone: +393284345096	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Rome Tor Vergata	Specialization / Specializzazione	Medicine, Paediatrics	1994	1999
University of L'Aquila	PhD	Biochemistry	1991	1994
University of Rome Tor Vergata	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1984	1990

Personal Statement:

Vincenzo De Laurenzi received his MD in 1990 from the University of Rome Tor Vergata and a PhD in Enzimology from the same University in 1994. Besides working for many years in the laboratory of Gerry Melino in Rome he has worked at the NIH, Bethesda Maryland investigating the molecular mechanisms of skin diseases and more recently at the MRC toxicology unit in Leicester UK. Currently he is Full Professor of Clinical Biochemistry and Molecular Biology at the University of G. D'Annunzio in Chieti. In recent years, he has been mainly interested in studying the role of BAG3 in the tumor microenvironment. In this project, he will be responsible for animal studies.



Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IDI-IRCCS	Biochemistry laboratory	Rome	Research Fellow	1997	1999
University of Rome Tor Vergata	Department of Experimental Medicine	Rome	Assistant Professor in Biochemistry	1999	2005
University of Rome Tor Vergata	Department of Experimental Medicine	Rome	Associate Professor in Molecular Biology	2005	2008
Università Ź G. DŹAnnunzioŹ di Chieti e Pescara	Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria.	Chieti	Associate Professor in Clinical Biochemistry	2008	2017
Università Ź G. DŹAnnunzioŹ di Chieti e Pescara	Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria.	Chieti	Full Professor in Clinical Biochemistry	2017	2022

Other awards and honors

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	University of Rome Tor Vergata	2007	Role of Cajal Bodies in Cell Cycle regulation and response to apoptotic stimuli in normal and Cancer cells	Coordinator	140.000,00	https://www.airc.it/ricercatori
Ministero Sanità	Università Ź G. DŹAnnunzioŹ di Chieti e Pescara	2009	Ruolo della famiglia di p53/p63/p73 nelle cellule staminali tumorali di mammella	Coordinator	246.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/menuContenutoRicercaSanitaria.jsp?lingua=italiano&area=Ricerca%20sanitaria&menu=finalizzata
AIRC	Università Ź G. DŹAnnunzioŹ di Chieti e Pescara	2011	Role of p63 in mammary tumors cancer stem cells	Coordinator	240.000,00	https://www.airc.it/ricercatori
AIRC	Università Ź G. DŹAnnunzioŹ di Chieti e Pescara	2014	Targeting a p63/miR205 pathway that controls stem-like properties of Breast Cancer Cells	Coordinator	300.000,00	https://www.airc.it/ricercatori
AIRC	Università Ź G. DŹAnnunzioŹ di Chieti e Pescara	2017	Bag3 a novel regulator of cancer/microenvironment interaction and a potential target for cancer therapy	Coordinator	568.000,00	https://www.airc.it/ricercatori

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: PIERAGOSTINO

First Name: DAMIANA

Title: Associate Professor;
Research collaborator

Nationality: Italiana

Date of birth: 10/08/1981

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

Scopus Author Id: 16203614800

ORCID ID: 0000-0003-1015-3484

RESEARCH ID: K-7545-2016

Contact address

Current organisation name: Regione Abruzzo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Innovative Technologies in Medicine & Dentistry.

Street: Via Dei Vestini

Postcode / Cedex: 66100

Phone: +393208534019

Town: Chieti



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University 'G. d'Annunzio' of Chieti-Pescara,	PhD	Clinical Biochemistry	2005	2009
Chieti University 'G. d'Annunzio' (Italy)	Master's Degree / Laurea Magistrale	'Chemistry and Pharmaceutical Technologies'	2000	2005

Personal Statement:

Prof. Damiana Pieragostino graduated in Chemistry and Pharmaceutical Technologies in 2005 and obtained her PhD in Clinical Biochemistry in 2009. She is Associate Professor at the Department of Innovative Technologies in Medicine and Dentistry of the University 'G. d'Annunzio' of Chieti-Pescara, where she is currently active in both teaching and research projects. Her research interest is mainly in the field of proteomics and metabolomics. In particular, it is focused on the identification and characterization of proteins, lipids and metabolites involved in several pathophysiological processes. In this project, she will be responsible for proteomic analysis



Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara	Department of Experimental and Clinical Sciences	Chieti	Post-doctoral Fellow	2009	2010
Fondazione Italiana Sclerosi Multipla	Department of Experimental and Clinical Sciences	Chieti	Research Fellow	2010	2012
University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara	Department of Medical, Oral and Biotechnological Sciences	Chieti	Research Fellow	2013	2018
University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara	Department of Medical, Oral and Biotechnological Sciences	Chieti	Assistant Professor (RTD B L. 240/2010; SSD: BIO12; SC:05E3)	2018	2021
University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara	Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina & Odontoiatria	Chieti	Associate Professor (SSD: BIO12; SC:05E3)	2021	2022

Other awards and honors

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Regione Abruzzo	University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara.	2009	"Proteomics Investigation for the identification of novel candidate biomarker of disease"	Coordinator	20.000,00	not found
FISM	University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara.	2010	"Proteomic strategies in multiple sclerosis: structural and functional investigations on oxidized transthyretin isoforms, a candidate biomarker of disease"	Coordinator	48.000,00	not found
unione europea	University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara.	2018	Novel Biomaterial-based Device for the Treatment of Progressive MS - An Integrated Pan- European Approach (PMSMatTrain) Project Code (813263). Innovative Training Networks (ITN) Call: H2020-MSCA-ITN-2018	Coordinator	274.684,00	not found

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: TURCO First Name: MARIA CATERINA	Last name at birth: Gender: F
Title: Full Professor of Biochemistry; Research collaborator Nationality: italiana Date of birth: 04/06/1956	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Avellino
Official H index (Scopus or Web of Science): 32.0 Scopus Author Id: 7007162140 ORCID ID: 0000-0002-7835-359X RESEARCH ID: AAC-5282-2022	
Contact address	



Current organisation name: Regione Campania	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria, "Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno	
Street: via Salvador Allende, snc	
Postcode / Cedex: 84081	Town: Baronissi
Phone: +393207406296	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Napoli "Federico II"	PhD	Immunology	1985	1988
Università di Napoli "Federico II"	Specialization / Specializzazione	Biochemistry	1980	1984
Università di Napoli "Federico II"	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biochemistry	1975	1980

Personal Statement:

MC Turco, MD, PhD graduated cum laude in Medicine and obtained her Ph.D. in Cellular and Molecular Pathology at Naples University, and further specialization in Clinical Biochemistry. She carried out experimental research in biochemistry, then in cancer immunology at the Memorial Sloan Sloan Kettering Cancer Center (Dr. Soo Young Yang). Turco's research interests have been mainly focused on molecular mechanisms of inflammation and fibrosis in tumors and other pathologies. She has been working for several years on the BAG3/BAG3R pathway and was the first one to demonstrate that BAG3 can be secreted by some cell types and activates macrophages and fibroblasts, leading to fibrosis. In this project, she, with Prof. De Laurenzi, will design and coordinate the in vitro and in vivo experiments,

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Salerno	Faculty of Pharmacy	Fisciano (SA), Italy	Chairman of the self-evaluation group of the C.R.U.I. CampusOneLike project	2003	2004
Regione Campania	Regional Center of Expertise in Molecular Diagnostics and Pharmaceutics	Napoli, Italy	Head of unit	2004	2005
University of Salerno	Department of Pharmacy	Fisciano (SA), Italy	Full Professor of Biochemistry	2005	2012
Education, University and Research Ministry	ASN	Roma, Italy	Board member BIO/10	2018	2021
University of Salerno	Department of Medicine, Surgery and Dentistry "Schola Medica Salernitana"	Baronissi (SA), Italy	Full Professor of Biochemistry	2013	2026

Other awards and honors

Biouniversa, Seal of Excellence Horizon 2020 - SME instrument phase 2 -*¿* Clinical research for the validation of biomarkers and/or diagnostic medical devices_¿

International prize Trotula de Ruggero - Premio per la Ricerca nell'ambito di nuovi potenziali farmaci antitumorali (2014)

International prize Giovanni Paolo II - XIIIª Edizione 2017

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
POR CAMPANIA FESR 2014-2020/ Italy	University of Salerno/ Italy	2019	PIATTAFORME TECNOLOGICHE DI RICERCA COLLABORATIVA PER LA LOTTA ALLE PATOLOGIE ONCOLOGICHE" POR CAMPANIA FESR 2014-2020 ASSE 1 OBIETTIVO SPECIFICO 1.2 SYSTEM INNOVATION FOR CANCER EARLY DIAGNOSIS SICED	Collaborator	905.000,00	https://docenti.unisa.it/030400/ricerca/progetti?progetto=36284
University of Salerno/ Italy	University of Salerno/ Italy	2021	STUDIO DELL'ATTIVITÀ BIOLOGICA DELLA PROTEINA BAG3 EXTRACELLULARE NELLA PROGREDISSIONE DELLA FIBROSI POST-INFARTO DEL MIOCARDIO.	Coordinator	11.029,23	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti?progetto=45130
University of Salerno/ Italy	University of Salerno/ Italy	2017	STUDIO DELL'ESPRESSIONE E DELL'ATTIVITÀ DEL RECETTORE DI BAG3 NELLE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO.	Coordinator	12.259,00	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti?progetto=31958



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU



Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Regione Campania/ Italy	University of Salerno/ Italy	2019	NUOVE STRATEGIE PER LA DIAGNOSTICA MEDICA E MOLECOLARE E PER LA TRACCIABILITA' ED IL MONITORAGGIO DEI PRODOTTI ALIMENTARI	Coordinator	129.000,00	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti?progetto=37278
University of Salerno/ Italy	University of Salerno/ Italy	2016	MECCANISMI DI RISPOSTA ALLO STRESS CELLULARE: RICERCA DI NUOVI BIOMARCATORI DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI E NEURODEGENERATIVE.	Coordinator	29.022,35	https://docenti.unisa.it/004796/ricerca/progetti?progetto=26880

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Vancheri First Name: Carlo	Last name at birth: Vancheri Gender: M
Title: Research collaborator; Full Professor of Respiratory diseases; Clinical studies and PF-ILD patients recruitment	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: ASTI
Nationality: Italiana Date of birth: 09/05/1957	
Official H index (Scopus or Web of Science): 46.0	
Scopus Author Id: 7003631135	ORCID ID: 0000-0002-5120-9926 RESEARCH ID: K-9417-2016
Contact address	
Current organisation name: Regione Sicilia	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Respiratory Medicine & University of Catania- Laboratory of Experimental Respiratory Medicine	
Street: Via santa Sofia 78	
Postcode / Cedex: 95123	Town: Catania
Phone: +393401830553	Phone 2: 3401830553



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples	PhD	Bronchopneumology	1988	1992
University of Catania	Specialization / Specializzazione	Respiratory diseases	1983	1987
Medicine and Surgery, University of Catania	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pneumology	1977	1983

Personal Statement:

Professor Vancheri's research and clinical interest are focused on the study of the pathogenesis of Interstitial lung Diseases and specifically Pulmonary Fibrosis and identification of new approaches in the treatment of respiratory diseases. In 1988 he was a research fellow of Medical Research Council of Canada at St. Joseph Hospital and Department of Patology. Since 20 years He has been involved in various research projects (EurIPFnet- 7° framework, PSN 2018, PRIN 2005, COFIN 2003) and international networks (EurIPFreg, EurILDreg).

In this project he will share a large series of PF-ILD patients, including clinical data, serum and lung samples.

Positions and honors



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Società Italiana di Pneumologia	x	Italy	President	2022	2023
University Hospital Policlinico G. Rodolico San Marco	U.O.C. of Pneumology	Catania	Head of the U. O. C. of Respiratory Diseases	2022	2022
University Hospital Policlinico G. Rodolico San Marco	U.O.P.I.	Catania	Director of the Regional Referral Centre for Rare Lung Diseases	2014	2022
University of Catania	Department of Clinical and Experimental Medicine	Catania	Coordinator of PhD Course in Biomedicine Translational	2018	2022
University of Catania	Faculty of Medicine	Catania	Director of the Post - Graduate School of Respiratory Diseases	2018	2022

Other awards and honors

He received some Fellowships and Awards for Young Resercher/Respir. Med. Italian Society (1994) and Roche for Research-New Mol. and Radiol. Biomarkers in IPF / L.Hoffmann La Roche (2016).

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
CIBERES	U.O.C of Pneumology Catania	2017-2021	Evaluate the effect of diet on gastrointestinal adverse events in patients with IPF treated with Pirfenidone	Coordinator	47.500,00	-
PSN-Sicily 2018	U.O.C of Pneumology Catania	2018-2020	IPF diagnosis cryobiopsy	Coordinator	261.600,00	-
EU 7 th Framework Program	U.O.C. of Pneumology Catania	2008-2011	eurIPF Networks	Collaborator	300.000,00	-
PO FESR-Sicily	U.O.C. of Pneumology, Catania	2007-2013	Translational research for health	Collaborator	130.000,00	-
PSN-Sicily 2014	U.O.C of Pneumology Catania	2019-2021	Remote assistance in respiratory diseases	Coordinator	270.000,00	-
F.Hoffmann La Roche	U.O.C. of Pneumology Catania	2019-2020	New molecular and radiological biomarkers in IPF	Coordinator	100.000,00	-
F.Hoffmann La Roche	U.O.C of Pneumology Catania	2019-2022	Assessment of TORVAN index performance in predicting survival in different clinical and radiologic subsets of IPF patients.	Coordinator	200.000,00	-

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: MINNITI
First Name: ANTONINA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 09/10/1987

Place of Birth: Catanzaro

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

Scopus Author Id:55622497200

ORCID ID:0000-0002-1152-0322

RESEARCH ID:AAB-8591-2019

Contact address

Current organisation name: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano

Street: Piazza Cardinal Ferrari 1

Postcode / Cedex: 20122

Town: Milano

Phone:+393205742254



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Sapienza University of Rome	Specialization / Specializzazione	autophagy in lymphocytes circulating and infiltrating Sjogren's syndrome minor salivary glands	2013	2018
Università Sapienza University of Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's Syndrome	2006	2012

Personal Statement:

Rheumatologist specialized in the diagnosis and treatment of rheumatic diseases with considerable expertise in the diagnosis and treatment of Systemic Sclerosis and Sjögren's Syndrome. As Rheumatologist, I will be responsible of systemic sclerosis, rheumatoid arthritis and Sjögren's Syndrome patients selection, sample and clinical data collection.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Gaetano Pini-CTO	Division of clinical Rheumatology	Milan	First level Medical Doctor	2020	2022
ASST Gaetano Pini-CTO	Rheumatology Day Hospital, Scleroderma Unit and Sjogren Clinic	Milan	Rheumatology scholarship	2019	2020
Università Sapienza University of Rome; Policlinico Umberto I	Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Rheumatology Clinic	Rome	Rheumatology Resident	2013	2018
Università Sapienza University of Rome;	Medicine	Rome	Student	2006	2012

Other awards and honors

Winner of call for scientific research "Progetto avvio alla ricerca" 2014, Università Sapienza University of Rome, project entitled "Evaluation of 146-a and 155 microRNAs expression in minor salivary glands and peripheral blood as novel diagnostic biomarkers in patients with Sjögren's syndrome".

Winner of "Un premio per la Vita 2013" A.N.I.Ma.S.S. ONLUS for medical degree thesis entitled "Pregnancy and foetal outcome in women with Sjögren's syndrome".

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Università Sapienza University of Rome	Università Sapienza University of Rome	2014	Progetto avvio alla ricerca	Coordinator	1.500,00	https://www.uniroma1.it/sites/default/files/allegati/AVVIO%20ALLA%20RICERCA%202014%20-%20ELENCO%20PROGETTI%20FINANZIATI.pdf

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: TORRISI
First Name: SEBASTIANO EMANUELE

Last name at birth:
Gender: M

Title: Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 06/08/1985

Place of Birth: Catania

Official H index (Scopus or Web of Science): 15.0

Scopus Author Id:57193801575

ORCID ID:0000-0002-6660-3563

RESEARCH ID:K-8020-2018

Contact address

Current organisation name: Regione Sicilia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Respiratory Medicine & University of Catania- Laboratory of Experimental Respiratory Medicine

Street: Via Santa Sofia, 78

Postcode / Cedex: 95123

Town: Catania

Phone:+393407861646

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
university of Catania	Specialization / Specializzazione	Pneumology	2012	2017
University of Catania	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Graduated in medicine	2005	2011



Personal Statement:

Thanks to my experience at the Lung department directed by prof. Carlo Vancheri and my experience at the German Lung center in Heidelberg, I got a good expertise in the diagnosis and treatment of Interstitial Lung Diseases, with special regard to the idiopathic progressive fibrosing ILD.

I think that my experience in respiratory medicine could be useful, in enrolling patients with PF-ILD, in either collecting clinical and radiologic data and performing lung biopsies.

I also hope to exploit the collaboration with a great group of scientists, to improve my scientific methodology and my knowledge in this fascinating topic.



Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
UNIVERSITY OF HEIDELBERG, THORAXKLINIK - GERMAN CENTER FOR LUNG RESEARCH, HEIDELBERG (GERMANIA)	GERMAN CENTER FOR LUNG RESEARCH, HEIDELBERG	HEIDELBERG	RESEARCHER	2018	2020
AOU POLICLINICO G. RODOLICO-SAN	PNEUMOLOGY	CATANIA	PHYSICIAN	2020	2021
AOU POLICLINICO G. RODOLICO-SAN	EMERGENCY UNIT	CATANIA	PHYSICIAN	2021	2022

Other awards and honors

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
no	no	0000	no	Collaborator	0,00	no

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta



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

Last Name: Crotti First Name: Chiara	Last name at birth: Gender: F
Title: Research collaborator Nationality: Italiana Date of birth: 24/10/1981	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Lodi
Official H index (Scopus or Web of Science): 15.0	
Scopus Author Id: 55786919500	ORCID ID: 0000-0001-7015-269X RESEARCH ID: AHE-17121-2022
Contact address	
Current organisation name: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano	
Street: via Gaetano Pini, 9	
Postcode / Cedex: 20122	Town: Milan o
Phone: +393282823946	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Milano	Specialization / Specializzazione	New diagnosis and follow up patients with chronic inflammatory diseases, systemic sclerosis, Sjögren syndrome, SLE, connective tissue diseases, osteoporosis, osteometabolic diseases, gout, polymyalgia rheumatic, giant cell arteritis, myositis. Research into rheumatic diseases, complex regional pain syndrome, osteometabolic diseases, systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, chronic inflammatory arthritides. Data entry/subinvestigator/joint assessor for Clinical trials and observational studies	2013	2019
Università degli studi di Milano	Master's Degree / Laurea Magistrale	Basic and Clinical program of Medicine.	2006	2012

Personal Statement:

Rheumatologist specialized in the diagnosis and treatment of rheumatic diseases with considerable expertise in the diagnosis and treatment of main Rheumatological diseases. As a clinician, I will contribute to patients selection, sample and

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

clinical data collection.

Positions and honors



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Verona	Clinical and Experimental Biomedical Sciences, attending at the Department of Rheumatology, ASST-Pini-CTO	Verona and Milan	PhD student	2019	2022
ASST Gaetano Pini-CTO	Rheumatology Day Hospital	Milan	residency program in Rheumatology	2013	2019
IRCCS Humanitas Research Hospital	Division of Internal Medicine	Milan	Medical Intern internship	2012	2013

Other awards and honors

Winner of Progetto 2019-2020 di realizzazione di una Linea Guida per la Pratica Clinica in Reumatologia con la collaborazione del Centro Studi SIR.

Winner of Progetto 2021-2022 di realizzazione di una Linea Guida per la Pratica Clinica in Reumatologia con la collaborazione del Centro Studi SIR. Developer.

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

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

Last Name: D'ARDIA	Last name at birth: D'ARDIA
First Name: ANGELA	Gender: F
Title: Research collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: ITALIANA	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 07/10/1993	Place of Birth: FIRENZE
Official H index (Scopus or Web of Science): 1.0	
Scopus Author Id: 57224348631	ORCID ID: 0000-0002-6467-2725 RESEARCH ID: AHE-8017-2022
Contact address	

Current organisation name: Regione Campania
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria, "Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno
Street: Via San Leonardo
Postcode / Cedex: 84100
Phone: +393385917947
Town: Salerno
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples "Federico II", Naples Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Molecular Biology	2014	2019

Personal Statement:



Dr. Angela D'Ardia graduated in Molecular Biology in 2019 at the University of Naples "Federico II". She worked as a volunteer in the laboratory of genetics at the hospital of the AOU - San Giovanni di Dio and Ruggi d'Aragona. Dr. D'Ardia is currently a PhD student in Clinical and Translational Medicine at the Dept. of Medicine, Surgery and Dentistry of the University of Salerno. Her research project is focused on the molecular evaluation of driver genes involved in solid tumors, such as lung and colorectal adenocarcinoma. For this project, Dr. D'Ardia will be in charge of the histological analysis of murine tissues

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Salerno	Dept. of Medicine, Surgery and Dentistry "Schola Medica Salernitana"	AOU - San Giovanni di Dio and Ruggi d'Aragona	PhD student	2020	2023



Other awards and honors

Sent date: 08/07/2022 09.45

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

no

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
no	no	00	no	Collaborator	0,00	no

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.11 Additional Research Collaborators n. 4 - Under 40 to hire

Last Name: PICARIELLO

First Name: CATERINA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 14/09/1989

Place of Birth: Salerno

Official H index (Scopus or Web of Science): 2.0

Scopus Author Id:57194971938

ORCID ID:0000-0002-0571-3857

RESEARCH ID:AHE-8028-2022

Contact address

Current organisation name: Regione Campania

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria, "Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno

Street: AOU "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona": Largo Città di Ippocrate · 84131 Salerno

Postcode / Cedex: 84131

Town: Salerno

Phone:+393935256018

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples "Federico II", Naples Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	biology	2008	2017

Personal Statement:

Dr. Caterina Picariello graduated in Biology in 2017 at the University of Salerno. She spent her internship to prepare her degree thesis at the Department of Pathological Anatomy of the Hospital AOU - San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona of Salerno. In October 2020, she joined the Genetics Laboratory of the Department of Pathological Anatomy as research fellow, where she is specializing in molecular biology and molecular cytogenetics. Thanks to her expertise Dr. Picariello will be in charge of molecular biology analyses of this project.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Salerno	Dept. of Medicine, Surgery and Dentistry	AOU - San Giovanni di Dio and Ruggi d'Aragona	BIOLOGIST	2020	2022

Other awards and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
no	no	00	no	Collaborator	0,00	no

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.12 Additional Research Collaborators n. 5 - Under 40 to hire

Last Name: SAMBATARO

First Name: GIANLUCA

Last name at birth: Sambataro

Gender: M

Title: Research collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 09/03/1984

Place of Birth: Catania

Official H index (Scopus or Web of Science): 15.0

Scopus Author Id:56092757700

ORCID ID:0000-0001-9933-1202

RESEARCH ID:K-9528-2016

Contact address

Current organisation name: Regione Sicilia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Respiratory Medicine & University of Catania- Laboratory of Experimental Respiratory Medicine

Street: corso san vito 53

Postcode / Cedex: 95030

Town: Mascalucia

Phone:+393405651123

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Campus Bio-medico University of Rome, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Allergology and Clinical Immunology	2010	2015
University of Rome, Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Degree in Campus Bio-medico	2002	2009



Personal Statement:

I have a good expertise in autoimmune Interstitial Lung Diseases. Since 2016, I have had the opportunity to manage, thank to the collaboration with the Dept. of Rheumatology at the G. Pini Institute and with the Pneumology Department directed by Prof. C. Vancheri, about 5500 different rheumatologic patients and about 3700 different Interstitial Lung Disease (ILD) patients,

I think that my role of immunologist with competence in respiratory medicine and rheumatology could be useful, allowing to enroll patients with PF-ILD primary or secondary to connective tissue diseases.

I also hope to exploit the collaboration with this group of high scientists, to improve my scientific methodology and my knowledge in this fascinating topic.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta



Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Artroreumasrl	Rheumatology Clinic	Mascalucia (CT)	Physician	2015	2022
University of Catania	Respiratory Unit	Catania	Research Fellow MED/10	2020	2022
Policlinico "G. Rodolico"	Respiratory Unit	Catania	Physician	2020	2020
University of Catania	Respiratory Unit	Catania	Research Fellow MED/10	2018	2020
University of Catania	Respiratory Unit	Catania	Scholarship	2016	2017

Other awards and honors



Scholarship 2016 with the Italian Society of Rheumatology with the project "multidisciplinary collaboration between rheumatologists and pneumologists in the assessment of patients affected by interstitial lung disease"

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
università degli studi di catania	università degli studi di catania	2018	"Role of RAS/ERK and MET pathways on fibroblast activation and differentiation"	Collaborator	19.367,00	https://www.unict.it/sites/default/files/ds_bandi/d.r._n._526_del_15_febbraio_2018.pdf



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
D'ARDIA ANGELA	Real-world experience with the Sydney System on 1458 cases of lymph node fine needle aspiration cytology	Article	166-175	33	2022	10.1111/cyt.13079	34817104	2	O
D'ARDIA ANGELA	Observations on hematogones with light chain restriction.	Letter without Data	NOT_FO UND	17	2022	10.1016/j.lrr.2022.100316	35497673	0	F
PICARIELLO CATERINA	Immunohistochemical algorithms and gene expression profiling in primary cutaneous B-cell lymphoma	Article	NOT_FO UND	231	2022	10.1016/j.prp.2022.153804	35183824	0	O
SAMBATARO GIANLUCA	The role of chest CT in deciphering interstitial lung involvement: systemic sclerosis versus COVID-19	Article	1600-1609	61	2022	10.1093/rheumatology/keab615	34320649	3	O
PIERAGOSTINO DAMIANA	Tear proteomics reveals the molecular basis of the efficacy of human recombinant nerve growth factor treatment for Neurotrophic Keratopathy	Article	NOT_FO UND	12	2022	10.1038/s41598-022-05229-4	35075190	0	F
CAPORALI ROBERTO FELICE	What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases?	Letter with Data	NOT_FO UND	80	2021	10.1136/annrheumdis-2020-217615	32321723	69	L
TORRISI SEBASTIANO EMANUELE	Outcomes and Incidence of PF-ILD According to Different Definitions in a Real-World Setting	Article	NOT_FO UND	12	2021	10.3389/fphar.2021.790204	34975486	0	F
TORRISI SEBASTIANO EMANUELE	PerFECT 2.0: A Web-Based Platform Designed to Facilitate and Support the Diagnosis of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Italy	Article	267-279	7	2021	10.1007/s41030-021-00155-8	33974238	0	O
CAPORALI ROBERTO FELICE	COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!	Review	NOT_FO UND	19	2020	10.1016/j.autrev.2020.102523	32205186	252	L
CAPORALI ROBERTO FELICE	COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis	Article	465-470	16	2020	10.1038/s41584-020-0451-z	32561873	71	L
CAPORALI ROBERTO FELICE	Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment?	Letter without Data	1012-1013	20	2020	10.1016/S1473-3099(20)30262-0	32251638	126	L
MINNITI ANTONINA	Taking care of systemic sclerosis patients during COVID-19 pandemic: rethink the clinical activity	Article	2063-2065	39	2020	10.1007/s10067-020-05191-4	32462423	4	F

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SAMBATARO GIANLUCA	Nailfold videocapillaroscopy is a useful tool to recognize definite forms of systemic sclerosis and idiopathic inflammatory myositis in interstitial lung disease patients	Article	NOT_FO UND	10	2020	10.3390/diagnostics10050253	32344844	5	C
SAMBATARO GIANLUCA	The Morphological Domain Does Not Affect the Rate of Progression to Defined Autoimmune Diseases in Patients With Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features	Letter with Data	238-242	157	2020	10.1016/j.chest.2019.08.2175	31916963	8	F
SAMBATARO GIANLUCA	Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology	Letter with Data	NOT_FO UND	19	2020	10.1016/j.autrev.2019.10.2447	31843713	28	F
Crotti Chiara	Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: An evidence-based review and patient selection	Review	57-70	13	2019	10.2147/DDDT.S150580	30587928	68	O
Crotti Chiara	Mavrilimumab: a unique insight and update on the current status in the treatment of rheumatoid arthritis	Article	573-581	28	2019	10.1080/13543784.2019.1631795	31208237	20	F
Crotti Chiara	Targeting Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor Signaling in Rheumatoid Arthritis: Future Prospects	Review	1741-1755	79	2019	10.1007/s40265-019-01192-z	31486005	25	F
TORRISI SEBASTIANO EMANUELE	Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases	Article	NOT_FO UND	19	2019	10.1186/s12890-019-0937-0	31718637	19	F
TORRISI SEBASTIANO EMANUELE	The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: A multicentre observational study	Article	NOT_FO UND	53	2019	10.1183/13993003.01587-2018	30578385	34	F
Vancheri Carlo	The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: A multicentre observational study	Article	NOT_FO UND	53	2019	10.1183/13993003.01587-2018	30578385	27	L

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SAMBATARO GIANLUCA	Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients	Article	154-160	150	2019	10.1016/j.rmed.2019.03.011	30961944	34	F
PIERAGOSTINO DAMIANA	Proteomics characterization of extracellular vesicles sorted by flow cytometry reveals a disease-specific molecular cross-talk from cerebrospinal fluid and tears in multiple sclerosis	Article	NOT_FOUND	204	2019	10.1016/j.jprot.2019.103403	31170500	55	F
PIERAGOSTINO DAMIANA	Multi-omics approach for studying tears in treatment-naïve glaucoma patients	Article	NOT_FOUND	20	2019	10.3390/ijms20164029	31426571	27	L
TORRISI SEBASTIANO EMANUELE	Assessment of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis using quantitative HRCT indexes	Article	NOT_FOUND	13	2018	10.1186/s40248-018-0155-2	NOT_FOUND	13	F
Vancheri Carlo	Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Results of the INJOURNEY trial	Article	356-363	197	2018	10.1164/rccm.201706-1301OC	28889759	120	F
Vancheri Carlo	Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases	Review	NOT_FOUND	27	2018	10.1183/16000617.0073-2018	30578332	33	L
TURCO MARIA CATERINA	Combined effect of anti-BAG3 and anti-PD-1 treatment on macrophage infiltrate, CD8 + T cell number and tumour growth in pancreatic cancer	Letter with Data	780-782	67	2018	10.1136/gutjnl-2017-314225	28801350	18	C
TURCO MARIA CATERINA	Role of BAG3 in cancer progression: A therapeutic opportunity	Review	85-92	78	2018	10.1016/j.semcd.2017.08.049	28864347	28	C
PIERAGOSTINO DAMIANA	Enhanced release of acid sphingomyelinase-enriched exosomes generates a lipidomics signature in CSF of Multiple Sclerosis patients	Article	NOT_FOUND	8	2018	10.1038/s41598-018-21497-5	29449691	59	F
PIERAGOSTINO DAMIANA	Metabolomic signature in sera of multiple sclerosis patients during pregnancy	Article	NOT_FOUND	19	2018	10.3390/ijms19113589	30441762	7	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU



Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MINNITI ANTONINA	International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management	Review	911-924	16	2017	10.1016/j.autrev.2017.07.012	28705780	93	O
Crotti Chiara	Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis	Review	1593-1603	11	2017	10.2147/DDDT.S100302	28579757	56	O
Crotti Chiara	Mesenchymal stem cells: Potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds	Article	183-206	11	2015	10.1080/15476278.2015.1126018	26652928	59	O
CAPORALI ROBERTO FELICE	Serum prealbumin is an independent predictor of mortality in systemic sclerosis outpatients	Article	315-319	55	2015	10.1093/rheumatology/kev322	26359329	30	L
De Laurenzi Vincenzo	BAG3 regulates formation of the SNARE complex and insulin secretion	Article	e1684	6	2015	10.1038/cddis.2015.53	25766323	12	O
De Laurenzi Vincenzo	A novel MIR-371a-5p-mediated pathway, leading to BAG3 upregulation in cardiomyocytes in response to epinephrine, is lost in Takotsubo cardiomyopathy	Article	NOT_FO UND	6	2015	10.1038/cddis.2015.280	26512958	29	L
TURCO MARIA CATERINA	BAG3 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma growth by activating stromal macrophages	Article	NOT_FO UND	6	2015	10.1038/ncomms9695	26522614	48	L
Vancheri Carlo	The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis	Review	1426-1433	45	2015	10.1183/09031936.00149614	25745048	96	L
MINNITI ANTONINA	Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: Results of a large multicentre study	Article	36-41	44	2015	10.3109/03009742.2014.923931	25268749	34	O
MINNITI ANTONINA	Interleukin 18: A biomarker for differential diagnosis between adult-onset still's disease and sepsis	Article	1118-1123	41	2014	10.3899/jrheum.130575	24786926	49	O

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta	



Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
De Laurenzi Vincenzo	Polymorphisms of the antiapoptotic protein bag3 may play a role in the pathogenesis of tako-tsubo cardiomyopathy	Article	1663-1665	168	2013	10.1016/j.ijcard.2013.03.050	23582692	18	O
De Laurenzi Vincenzo	BAG3 is a novel serum biomarker for pancreatic adenocarcinomas	Letter with Data	1178-1180	108	2013	10.1038/ajg.2013.128	23821002	19	O
De Laurenzi Vincenzo	BAG3 down-modulation reduces anaplastic thyroid tumor growth by enhancing proteasome-mediated degradation of BRAF protein	Article	NOT_FO UND	97	2012	10.1210/jc.2011-0484	22072743	19	O
TURCO MARIA CATERINA	Expression of the antiapoptotic protein BAG3 is a feature of pancreatic adenocarcinoma and its overexpression is associated with poorer survival	Article	1524-1529	181	2012	10.1016/j.ajpath.2012.07.016	22944597	37	O
TURCO MARIA CATERINA	BAG3 controls angiogenesis through regulation of ERK phosphorylation	Article	5153-5161	31	2012	10.1038/onc.2012.17	22310281	27	L
MINNITI ANTONINA	Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and sjögren's syndrome: Symptoms of inflammatory disease or associated fibromyalgia?	Article	NOT_FO UND	30	2012	NOT_FOUND	23261010	65	O
Vancheri Carlo	Idiopathic pulmonary fibrosis: A disease with similarities and links to cancer biology	Review	496-504	35	2010	10.1183/09031936.00077309	20190329	313	F

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

** Autocertificated

3 - Ethics

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta



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

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

☒

4 - Call-specific questions

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

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



5 – Description Project

Summary description

The interstitial lung diseases (ILDs) are a heterogeneous group of disorders characterized by inflammation and/or fibrosis of the pulmonary interstitium. Although progress has been made in terms of knowledge of pathogenic mechanisms, therapeutic options are still limited. Furthermore, no study identified specific biomarkers useful for assessing the disease progression and the response to therapies. Recent evidence from our laboratories showed that BAG3 protein is a key player in fibrosis regulation. The proposed study will investigate the possible role of BAG3 protein in lung fibrosis. We will investigate a) serum BAG3 values as a biomarker of disease activity/severity, and possible correlation with other fibrosis markers; b) the expression of BAG3 and its receptor by effector cells (fibroblasts, endothelial cells, lymphocytes), and the effects of BAG3 on inflammation and fibrosis; c) the therapeutic efficacy of the anti-BAG3 mAb in in vivo experimental models.

Background / State of the art

ILDs encompass a large and diverse group of restrictive lung conditions, idiopathic or associated with autoimmune disorders, overlapping in their clinical presentations and patterns of lung injury. ILDs exhibiting a progressive phenotype are grouped under the term *“fibrosing ILD with a progressive phenotype”* (PF-ILD). The pathogenesis of PF-ILD is not fully understood, although certain pro-fibrotic mechanisms have been established as a common feature of progressive self-sustaining pulmonary fibrosis. Persistent myofibroblast activity contributes to excessive deposition of the extracellular matrix and aberrant lung repair, leading to tissue scar formation, distortion of the alveolar structure, and irreversible loss of lung function. Among cytokines, TGF- β drives the differentiation of fibroblasts into apoptosis-resistant myofibroblasts and

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

sustains the production of extracellular matrix components. Bcl2-associated athanogene 3 (BAG3) protein is a member of the BAG family of co-chaperones that interacts with the ATPase domain of the heat shock protein-70 through BAG domain. BAG3 is constitutively present in a few normal cell types and some tumors, while its expression is induced by stressful stimuli in a wide variety of cells. BAG3 interacts with several partner proteins regulating different pathways, including apoptosis, autophagy and motility. Recent studies suggest that BAG3 can directly and/or indirectly regulate the fibrotic processes.

Description and distribution of activities of each operating unit

UO Milano: Dr Del Papa will be the project coordinatoor. The UO, directed by prof. R. Caporali, will be involved in clinical studies and patient recruitment with regard to patients with PF-ILD secondary to rheumatic diseases (Systemic sclerosis, Rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome). Particularly, they will be responsible for sera bio-bank design, biobank procedures set-up and maintainance , patients clinical data collection, analysis of experimental results and their correlation with clinical data.

UO Catania: Prof Vancheri will be involved in clinical studies and patient recruitment with regard to patients with PF-ILD primary or secondary to rheumatic diseases (mainly Systemic sclerosis). Particularly, its Unit will be responsible for sera bio-bank design, biobank procedures set-up and maintainance , patients clinical data collection, analysis of experimental results and their correlation with clinical data.



UO Salerno: Prof. Turco's research interests have been mainly focused on BAG3 protein roles in physiologic and pathologic contexts. The team was the first one to demonstrate that BAG3 can be secreted by some cell types and activates macrophages and fibroblasts, leading to fibrosis. The Unit will be responsible for in vitro studies of BAG3 activities in lung and skin fibroblasts cultures, and correlation with cytokines involved in regulating inflammation and fibrosis.

UO Chieti: Prof. De Laurenzi and Pieragostino, based on their expertise in the field of proteomics and metabolomics, will be responsible for in vivo studies on animal models of lung fibrosis, and proteomic analyses. Prof. De Laurenzi and prof. Turco have been working together for several years on the properties of the BAG3 / BAG3R pathway.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

We previously found the presence of high levels of BAG3 in the serum of patients suffering from systemic sclerosis. The first aim of the present study will be to confirm these data in a larger population of patients affected by PF-ILD, either idiopathic or secondary to connective tissue diseases. 200 patients suffering from PF-ILD associated to systemic sclerosis (SSc), rheumatoid arthritis (RA) or Sjogren's syndrome (SS) and 200 patients with the idiopathic form, will be enrolled in the Dept. of Rheumatology (ASST Pini-CTO, Milan) and in the UOC Pneumologia (P.P G. Rodolico, Catania), respectively. Informed consent will be given by all patients. 100 healthy subjects, matched with idiopathic and secondary PF-ILD patients for sex and age, will also be included in this study as controls. BAG3 levels will be performed by using an enzyme- linked immunosorbent assay (ELISA) as previously described (Gandhi et al., 2015). The clinical and laboratory data will be obtained when the blood samples will be collected. The occurrence of PF-ILD will be defined on the basis of a high-resolution computed tomographic scan and/or assessment of restrictive lung disease. Pulmonary function will be evaluated by vital capacity, as measured by a dry spirometer, and by carbon monoxide diffusing capacity (DLCO), as measured by the single-breath method, both of which will be expressed as percentages. With regard to the connective diseases, other parameters of diseases activity will be evaluated. Particularly, pulmonary artery pressure will be detected by color Doppler echocardiography. Joint/tendon involvement will be defined by the detection of symmetric synovitis, flexion contractures,

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta



and tendon friction rubs. The degree of inflammatory activity will be determined by the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the C-reactive protein (CRP) level. For all patients with SSc, disease activity will be assessed using the activity indices described by the EUSTAR Scleroderma Study Group (Valentini G. et al. 2013). Disease stages will be defined as suggested by Medsger and Steen (1996). For patients suffering from RA the disease activity will be evaluated by the DAS28 (Smolen JS et al. 2010). For SS patients, the disease activity will be evaluated by the ESSDAI score (Seror R. et al. 2015). The opportunity to study such a large group of patients will allow the identification of more homogeneous groups of patients based on progressive visceral manifestations or, for SSc patients, the extent of skin involvement with a focus of patients with early disease. Statistical analysis: Comparisons of BAG3 levels between patients with PF-ILD, either idiopathic or secondary to connective tissue diseases, and healthy controls will be performed by the Mann-Whitney rank sum test. P values lower than 0.05 will be considered significant. In addition, correlations between BAG3 levels and different connective tissue disease parameters will be assessed by Spearman's rank correlation test.

Specific aim 2

In order to study the mechanisms of action underlying the involvement of BAG3 in the pathogenesis of fibrosis related to PF-ILDs, in vitro cellular models will be set up. Skin and lung fibroblasts from PF-ILD patients will be obtained from biopsies. The initial goal is to examine whether there is a difference in BAG3R expression and/or BAG3 release between patients and healthy donors fibroblasts. We will also investigate the possible release of BAG3 also by other cell types known as effector cells in the fibrosis pathogenesis, namely macrophages, B and T lymphocytes, and endothelial cells. We will then verify the effects of human recombinant BAG3, BAG3- and BAG3R- blocking antibodies on fibroblast proliferation and activity, i.e. alpha-SMA and type I collagen expression and release of specific cytokines, chemokines, growth factors or enzymes, evaluated by multiplex analyses. Furthermore, a comprehensive analysis on phosphorylation networks will be performed on fibroblasts exposed to BAG3, BAG3- and BAG3R- blocking antibodies by a phosphoproteomic analysis. These experiments will identify IFITM2/BAG3- dependent pathways in fibroblasts. The identified targets will then be validated using specific inhibitors and/or overexpressing constitutively activated proteins. In particular, we will study the functional connection of BAG3- and TGF beta- mediated pathways, by analysing if the two molecules influence each other in their production by fibroblasts, in the expression of the respective receptors and in the effects on the release of collagen. These studies will be performed using recombinant BAG3 and TGFbeta and antibodies capable of blocking the activity of each of the two molecules. Taken as a whole, these results will allow to establish a mechanism of action hypothesis, that will be further verified by using specific inhibitors (e.g. cyto/chemokines- blocking mAbs or kinase inhibitors) to revert the effects of recombinant BAG3 on specific cellular events and/or molecules.

Specific aim 3

Despite conventional treatment, a significant proportion of patients with PF-ILDs develop a progressive phenotype characterized by worsening respiratory symptoms, decline in lung function, and early mortality. Current therapy of lung fibrosis is rather limited and new anti-fibrotic strategies are needed. Based on the known involvement of the secreted BAG3 protein in the modulation of activated fibroblasts, we hypothesize that antibodies blocking the protein could represent a novel anti-fibrotic therapy. To explore this hypothesis, we have planned to study a humanized BAG3 Ab in a mouse model of lung inflammation and fibrosis. Lung fibrosis will be induced in C57BL/6 mice by a single intratracheal administration of bleomycin. This route of administration has the advantage that a single administration of the drug produces lung injury and subsequent fibrosis in rodents. Control animals will receive endotracheal injection of equal volume of saline. Two days after the bleomycin injection, mice will be randomized into three groups. The control group will receive intra-peritoneal injection of unrelated IgG, the experimental group will receive the humanized anti-BAG3 antibody, and the third group will receive by gavage, for comparison purpose, Nintedanib, a small molecule tyrosine kinase inhibitor authorized as therapeutic option for pulmonary fibrosis. It is well known that, after 21 days from administration, bleomycin causes an increase in macrophages and lymphocytes and elevated IL-1 β , TIMP-1 and collagen levels in the lung. After three weeks of treatment, the animals will be sacrificed, and organs will be collected for fibrosis analysis. For histology and immunohistochemistry studies, paraffin-embedded lung tissue blocks will be serially cut and processed. Serial lung sections will be stained with

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

hematoxylin and eosin. A quantitative analysis of both inflammatory and fibrotic changes induced in the three groups of mice will be performed in serial lung sections under a light microscope, using a scoring system based on the evaluation of inflammatory infiltration around bronchioles, bronchi, blood vessels and interstitial pneumonia, and on alveolar and bronchiolar wall thickening and lung architecture damage respectively. In addition, a determination of collagen and cytokines (Col1A1, TGF β , α -SMA, IL-1 β , IL-2, IL-6 and IL-10) gene expression in mouse lungs will be performed by real-time quantitative PCR, and respective protein levels will be assessed by Western blotting of whole lung tissue lysates obtained from the three groups. Statistical analysis. All quantitative data will be expressed as mean \pm SD. Data will be analyzed using Mann-Whitney test for nonparametric values, unpaired and two-tailed Student t test for parametric values and one-way ANOVA to compare more than two groups. All statistical analyses will be performed using GraphPad Prism 5 software (California, USA). P values < 0.05 will be considered significant.



Experimental design aim 1

A biomarker is usually defined as an indicator of biological and/or pathogenic processes, or responses to a modification, including therapeutic interventions. A large number of plasma/serum protein biomarkers have been described discriminating ILD from healthy controls and, ILD within a disease state, and among ILD subtypes. However, despite the considerable work made, no individual biomarkers has been hitherto considered valuable for clinical practice.

Task 1.1 - EVALUATION OF BAG3 IN SERA FROM PF-ILD PATIENTS AND CORRELATION STUDY BETWEEN BAG3 LEVELS AND CLINICAL PARAMETERS. The aim of this first part of the study will be to evaluate the level of BAG3 in the serum of patients suffering from IPF and patients suffering from PF-ILD associated with autoimmune diseases. 200 patients suffering from PF-ILD associated to SSc, RA or SS and 200 patients with the idiopathic form will be enrolled. Informed consent will be given by all patients. 100 healthy subjects, matched with idiopathic and secondary PF-ILD patients for sex and age, will also be included in this study as controls. The opportunity to study such a large group of patients will allow the identification of more homogeneous groups of patients based first on progressive lung involvement and secondarily on disease activity of individual disease subtypes. BAG3 levels will be measured by using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) as previously described (Gandhi et al., 2015). The clinical and laboratory data will be obtained when the blood samples will be collected. The occurrence of PF-ILD will be defined on the basis of a high-resolution computed tomographic scan and/or assessment of restrictive lung disease. Pulmonary function will be evaluated by vital capacity, as measured by a dry spirometer, and by carbon monoxide diffusing capacity (DLCO), as measured by the single-breath method, both of which will be expressed as percentages. Regarding lung involvement, further evaluation of the extension of lung disease (limited or extensive) will be made based on a staging system, based on simplified HRCT evaluation and FVC estimation (Goh's index). With regard to the connective diseases, other parameters of disease activity will be evaluated. Particularly, pulmonary artery pressure will be detected by color Doppler echocardiography (and eventually confirmed by right heart catheterization). Joint/tendon involvement will be defined by the detection of symmetric synovitis, flexion contractures, and tendon friction rubs. The degree of inflammatory activity will be determined by the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the C-reactive protein (CRP) level. For all patients with SSc, disease activity will be assessed using the activity indices described and validated by the EUSTAR Scleroderma Study Group (Valentini G. et al. 2013) and disease stages will be defined as suggested by Medsger and Steen (2000). For patients suffering from RA the disease activity will be evaluated by the DAS28 (Smolen JS et al. 2010). For SS patients, the disease activity will be evaluated by the ESSDAI score (Seror R. et al. 2015).

Experimental design aim 2

To study the mechanism of action underlying the involvement of BAG3 in the pathogenesis of fibrosis, in vitro cell experiments will be performed. Fibroblasts (fbs) will be obtained from lung biopsies in ILD-patients undergoing biopsy for diagnostic purposes or explanted lungs in PF-ILD patients undergoing transplantation. Fbs will be collected from at least 20 IPF. As controls, we will also use a human lung fbs cell line (ATCC, LGC Standards S.r.l.). In addition, we will get fbs by a single punch biopsy from the skin of 10 healthy donors and 10 SSc patients. **TASK 2.1 ANALYSIS OF BAG3/BAG3R EXPRESSION IN PATIENT and DONOR-DERIVED FIBROBLASTS** As an initial step we will verify possible differences in

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta



BAG3R expression by flow cytometry and/or BAG3 release by ELISA and immunoprecipitation tests between patient- and donor- derived cells. Flow-cytometry will be used to verify IFITM2 expression profiles in the membrane surface of patient-derived cells in respect to controls. Contemporarily, BAG3 secretion from primary fbs will be measured by ELISA and immunoprecipitation experiments. data collected at this time, will allow the collection of BAG3/BAG3R expression profiles in patients versus healthy subjects fbs. TASK 2.2 ACTIVATION EXPERIMENTS ON PRIMARY FIBROBLASTS. Furthermore, the extent of fibrosis biomarkers activated by recombinant BAG3 administration (in presence or not of TGF-beta blocking antibodies) to fbs will be collected in patients and healthy fbs. We propose to analyze different fibrosis outreadings by using different techniques already standardized in our laboratories. Secreted cytokines/chemokines will be determined by Luminex® xMAP® technology while alpha-SMA expression and collagen synthesis and deposition will be assessed by RT-PCR, western blotting and immunofluorescence. Significant differences in fbs responses will be then verified. A phosphoproteome analysis will be also performed in fbs treated with recombinant BAG3 protein. In detail, phosphopeptides will be extracted from the entire cell lysate. Both mechanical (pipetting and ultrasonication) and non-mechanical (chemical buffer containing CHAPS, Triton, DTT and Urea) lysis will be carried out. Phosphopeptides will be enriched with immobilized TiO2 beads before proteolytic Tryptic digestion. Phosphoproteins will be quantified and identified using dedicated acquisition methods on a Orbitrap Fusion mass spectrometry instrument coupled to nano-UPLC (Ultimate 3000) equipped with a chromatographic column C18. Protein identification will be carried out through Proteome Discoverer 2.5 by assuming phosphorylation of hydroxylated aminoacids and then validated by western blot analysis. Targets of rBAG3 effect in normal and pathological fbs will be then validated using specific phosphorylation inhibitors (Selleckchem) and/or by cell transfection with plasmid overexpressing constitutively activated proteins (Addgene). As a result, the experimental activities described will be carried out to see if inhibiting and/or activating the determined target protein and/or downstream pathway can reverse rBAG3 fbs activation. This will add to the focus on extracellular BAG3 downstream pathways in response in fbs. IMPACT OF BAG3/BAG3R BLOCKADE ON PRIMARY FIBROBLASTS BEHAVIOURS. We'll study the effect of BAG3/BAG3R axis blockade by specific in-house produced moAbs on fbs proliferation rate and activation state. We'll investigate the involvement of immune (e.g. macrophages, B and T lymphocytes) and endothelial cells in the production of and response to BAG3, and the effects of their conditioned medium or of their co-culturing with fbs, in the presence or absence of anti-BAG3 and/or anti-IFITM2 antibodies, on fbs activation and collagen deposition. Results will allow to establish a mechanism of action hypothesis; this will be verified by specific inhibitors (e.g. cyto/chemokines-blocking mAbs or kinase inhibitors) to revert the effects of BAG3 on specific cell events and/or molecule.

Experimental design aim 3

To investigate the mechanism of BAG3-mediated regulation of lung fibrosis, we will adopt the model of bleomycin-induced lung fibrosis. Bleomycin induces the production of reactive oxygen species, resulting in the damage of endothelial cells and other cell types, and the expression of adhesion molecules. This results in increased infiltration of the affected tissue with polymorphonuclear cells, T and B lymphocytes, macrophages, eosinophils, and mast cells. Inflammatory infiltrates release increased amounts of pro-fibrotic and pro-inflammatory cytokines that activate resident fibroblasts to produce excessive amounts of ECM components, leading to fibrosis.

Task 3.1 EVALUATION OF THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF AN ANTI-BAG3 ANTIBODY IN BLEOMYCIN-INDUCED LUNG FIBROSIS MICE MODEL.

We will induce lung fibrosis in C57BL/6J 42 mice by a single intratracheal administration of bleomycin. 5 control animals will receive endotracheal injection of equal volume of saline. Two days after the bleomycin injection, mice will be randomised into three groups consisting of 14 animals per group. The control group will receive intra-peritoneal (i.p.) injection of unrelated IgG, the experimental group will receive i.p. administration of a theanti-BAG3 antibody and the third group will receive by gavage, for comparison purpose, Nintedanib, an orally active small molecule tyrosine kinase inhibitor authorised as therapeutic option for pulmonary fibrosis. We expect that, as largely reported, bleomycin will cause increased macrophages and lymphocytes and elevated IL-1 β , TIMP-1 and collagen levels in the lung after 21 days from its administration. Therefore, at that time point, animals will be sacrificed, and organs will be harvested for fibrosis analysis. Sections will be stained with hematoxylin and eosin. A scoring system based on inflammatory infiltration will be used around

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

bronchioles, bronchi, blood vessels and interstitial pneumonia, and on alveolar and bronchial wall thickening and damage to lung architecture, respectively, will be used.

Task 3.2 ANALYSIS OF FIBROSIS and INFLAMMATION ASSOCIATED BIOMARKERS IN THE EFFICACY ANIMAL MODEL



Fibrosis associated molecular patterns will be also determined on frozen lung specimens challenged with bleomycin. Collagen and cytokines (Col1A1, TGFbeta, alpha-SMA, IL-1beta, IL-2, IL-6 and IL-10) gene expression and protein expression of cytokines and matrix components will be determined in mouse lung tissues coming from the anti-BAG3 or Nintedanib treated mice and compared to untreated group. At sacrifice day, mice will be also subjected to a bronchoalveolar fluid (BALF) analysis in order to determine differences among groups in terms of inflammatory markers. Fibrosis- associated gene expression analysis will be performed on lung frozen specimens and will be determined by quantitative real-time PCR. In addition, protein expression of cytokines and matrix components will be assessed using Luminex® xMAP® technology in whole tissue lysates. Inflammatory environment extent will be also evaluated by bronchoalveolar fluid (BALF), by differential leukocyte counting, flow cytometric quantification of inflammatory mediators such as cytokines, chemokines and adhesion molecules, and assessment of nitrate and nitrite content for estimation of nitric oxide synthase (NOS) activity.

Picture to support preliminary data

Preliminary data.pptx

Hypothesis and significance

ILDs encompass heterogeneous disorders with various clinical courses [Travis WD 2013]. Idiopathic pulmonary fibrosis is a prototype of progressive fibrosing ILD with a poor prognosis. However, fibrosing ILDs other than IPF, including autoimmune ILD, also have a progressive phenotype, manifesting as worsening of dyspnoea, decline in lung function, and increased extent of fibrosis on high-resolution computed tomography (HRCT), with high morbidity and mortality [Wijsenbeek M et al. 2019]. Current understanding is limited regarding the pathogenesis of PF-ILDs. Some ILDs are primarily fibrotic, with fibroblast dysfunction resulting in fibroblast proliferation and fibrosis. Other ILDs are predominantly inflammatory disorders but can shift to a fibrotic pathway at a later stage. Although the initial pathogenetic mechanisms are distinct among different PF-ILDs, the processes resulting in self-sustaining fibrosis and organ damage are likely to be common. Specifically, persistent and unregulated myofibroblasts that fail to undergo apoptosis contribute via excessive deposition of connective proteins to lung tissue structural and mechanical changes (remodeling), resulting in the loss of alveolar function (Distler J.H.W. et al. Nat Rev Rheumatol 2019). The fibrosing process eventually becomes self-perpetuating, as increased lung tissue stiffness and damage further recruits and activates myofibroblasts (Distler J.H.W. et al. Nat Rev Rheumatol 2019). ILDs have traditionally been treated with off-label corticosteroids and/or immunosuppressive therapies, with variable effectiveness depending on the disease. However, the development of antifibrotics was prompted by the recognition that fibrotic mechanisms, rather than early pathogenic events, may be a treatable target of PF-ILDs. The results of recent trials showed that the antifibrotic, nintedanib, significantly reduced the decline of lung function compared with placebo both in the IPF and SSc patients. and to a similar extent to that observed in patients with IPF [Flaherty K.R, 2019; Distler O et al 2019], resulting in new licensed indications of antifibrotics. Nintedanib is currently approved by the FDA and EMA for the treatment of IPF, SSc-associated ILD and ILDs with a progressive phenotype (including RA and connective tissue disease-PF-ILDs). Despite important advances in the development of treatments for fibrotic ILD, a pressing need exists for strategies to prevent or arrest disease progression and to achieve the goal of disease regression in patients with the progressive fibrotic phenotype. Given that PF-ILD comprises a diverse spectrum of diseases, several issues remain challenging, including the lack of validated biomarkers for the prediction of disease progression and the mechanisms driving the unregulated behaviors of alveolar epithelial cells and myofibroblasts. Several serum biomarkers have been tested for their ability to predict disease progression, but no molecule has been validated as a prognostic marker for use in clinical practice so far. Importantly, while many therapeutic targets are measurable, biomarkers that reflect the activity of these therapeutic targets on specific cells in specific tissues may ultimately be more informative than the targets themselves. Our study will shed light

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

on the validity of BAG3 protein as a serum biomarker and therapeutic target in PF-ILD patients. We aim to determine the usefulness of the proposed biomarker in daily clinical practice to indicate disease progression, adoption of aggressive therapies and to assess drug effects. Furthermore, identifying a blood biomarker linked to specific molecular mediators, cell types and tissues of origin may help to link therapeutic targets to treatable traits in PF-ILDs. In conclusion, highlighting the possible role of BAG3 in the complex pathways involved in PF-ILDs could have multiple implications for both the diagnosis and treatment of this disease.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

PROJECT COORDINATION: At the beginning of the research activities, a detailed project plan will be drafted and shared with all participant's units. The management plan will include a program of online monthly meetings to discuss research findings, problem-solving strategies, and other general topics. Meetings will also be held with administrative personnel on a regular basis to discuss administrative, financial, and legal issues. The project PI will share annual activity reports and cost statements. The project PI will also be responsible for posting information on the research project, the planned activities and scientific events participation on a dedicated website (Weebly). The project promoted with this grant application is expected to generate at least 2 publications in international peer-reviewed journals to rapidly reach the experts in the field, including potential stakeholders or partners. To share ideas with the scientific community, we plan to present oral communications and posters at international conferences. Furthermore, any result, coming from the project, that warrants a legal protection, will be discussed among the RUs' members. The Intellectual Property issue will be coordinated by the Salerno RU in collaboration with the Technology Transfer Office present in the University of Salerno.



AIM 1: Milano and Catania Research Units will use their clinical-based activities to create a multi-centric observational study. The clinical data of the patients will be collected and shared with all of the RUs. We will enrol 200 patients suffering from PF-ILD associated with SSc (100 patients), RA (60 patients) or SS (40 patients) and 200 patients with the idiopathic form. 100 healthy subjects, matched with idiopathic and secondary PF-ILD patients for sex and age, will also be included in this study as controls. After the administration of an informed consent, participants will be enrolled, and biological samples (sera/plasma, fibroblasts) will be barcoded, aliquoted, and stored at -80°C until use. Each phase of patient enrollment and clinical samples management will be described and registered using ad hoc Standard Operating Procedures. Patients' clinical details and instrumental analysis results will be collected and shared with all RUs (Cloud). The TNT Clinical Express vector will be used to exchange samples between RUs.

AIM 2: fibroblasts will be isolated from at least 20 primary patient- derived fibroblasts We will also get fibroblasts by a single punch biopsy from the skin of 10 healthy donors and 10 SSc patients. When available, fresh biopsies will be sent to Salerno RU by using TNT clinical express service. Upon arrival cells will be passaged and frozen vials will be stored at -80°C until use.

AIM 3: In the animal efficacy study, histological and immunohistochemical determinations will be conducted on paraffin-embedded lung tissue blocks that will be serially cut and processed. Fibrosis- associated gene expression analysis will be performed on lung frozen specimens while inflammatory environment extent will be also evaluated by bronchoalveolar fluid (BALF).

Statistic plan

We planned to enrol for clinical association studies between BAG3 levels in the serum and PF-ILD pathological conditions in a total of 400 patients. The sample size was chosen in accordance with real world data on patients' number income at the Milano and Catania RUs. The choice of this number allows to obtain (as calculated by G * power 3 software) a statistical power of 96%, with an error of 0.05. Furthermore, a prospective study, in 120 naive patients enrolled in the first 6 months of the project, has been planned in order to verify the predictive value of BAG3 sera levels in respect to response to therapy. In this case, sera samples will be collected as baseline and at 6, 12 and 18 months. For this setting, the patients' number planned allows us to obtain a statistical power of 93%, with an error of 0.05. For animal studies, the sample size

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

was fixed at 14 mice per group. This will allow us to obtain a statistical power of 80%, with an error of 0.05.

Statistical analysis

Statistical analysis for the experimental aim 1. The comparisons of BAG3 levels between patients with PF-ILD, either idiopathic or secondary to connective tissue diseases, and healthy controls will be performed by the Mann-Whitney rank sum test. P values lower than 0.05 will be considered significant. Changes of the BAG3 levels recorded at different observation times -6(T1), 12(T2), 18 (T3), 24 (T4) months- after the starting of immunosuppressive and anti-fibrotic therapies will be compared with the corresponding baseline values (T0) using the two-sided Wilcoxon paired test. The obtained P-values will be adjusted for multiple comparisons using Bonferroni's method. In addition, correlations between BAG3 levels and different connective tissue disease activity parameters will be assessed by Spearman's rank correlation test.

Statistical analysis for the experimental aim 2. All quantitative data will be expressed as mean \pm SD. Data will be analyzed using Mann-Whitney test for nonparametric values, unpaired and two-tailed Student t test for parametric values, and one-way ANOVA to compare more than two groups. All statistical analyses will be performed using GraphPad Prism 5 software (California, USA). p values < 0.05 will be considered significant.

Statistical analysis for the experimental aim 3. All quantitative data will be expressed as mean \pm SD. Data will be analyzed using two-way ANOVA. All statistical analyses will be performed using GraphPad Prism 5 software (California, USA). p values < 0.05 will be considered significant.

Timing of analysis data

Patients will be enrolled from M3 to M20. The follow-up in naive patients will be executed after 6, 12 and 18 months. From M20 to M24 BAG3 levels will be analyzed in sera samples and the statistical analysis will be performed.



Primary fibroblasts collection from patient and healthy donors subjects will take place from M3 to M8. In vitro experiments described in the AIM 2 will be performed from M8 to M18. In vivo testing will be performed from M11 to M14 while efficacy data will be available at the completion of lung tissue analysis at end of the project (M24).

5.6 Expected outcomes

Our preliminary studies, conducted with a BAG3 ELISA assay developed in the Salerno laboratories, on sera of 50 patients with systemic sclerosis indicate a significant ($p < 0.001$) presence of BAG3 protein in patients with diffuse systemic sclerosis and not in those with limited systemic sclerosis. In addition we found a strong correlation with pulmonary involvement. These evidences lead us to propose the study of: a) the validity of BAG3 as a marker of disease severity, progression and response to therapies in patients with PF-ILD idiopathic and secondary to autoimmune disease and ; b) the therapeutic efficacy of one of our anti-BAG3 antibodies in animal models. We aim to determine the utility of the proposed biomarker in daily clinical practice for indicating disease progression, adoption of aggressive therapies, and for assessing drug effects. We will analyze the plasma membrane expression of BAG3R and its ability to activate the signalling pathway in lung fibroblasts from PF-ILD patients compared to healthy donors, and the ability of BAG3 to induce collagen production and release in these cells. We will also test whether SSc fibroblasts express and secrete BAG3, activating an autocrine circuit. Furthermore, we will study the functional connection of BAG3 and TGFbeta-mediated pathways. Finally, we will evaluate the effect of BAG3 blockade in an in vivo model of bleomycin-induced fibrosis.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Possible problems that could occur during the study might be represented by some difficulties related to the collection of lung fibroblasts, mainly from patients with PF-ILD secondary to autoimmune disease. Actually, as stated in international guidelines [Raghu G et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-824], in the appropriate clinical

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta



setting with all possible causes of ILD ruled out, the presence of a definite usual interstitial pneumonia (UIP) pattern on chest computed tomography is sufficient for the diagnosis of IPF. In the absence of a UIP pattern on CT, establishing a secure diagnosis of IPF requires a surgical lung biopsy [Ragu et al.]. In theory, a lung biopsy should be contemplated in patients with a pattern of possible UIP or inconsistent with UIP, a limited number of patients. The problem of lung biopsy is never raised in the field of PF-ILDs associated with autoimmune disease where the origin and type of lung involvement is always well characterized. We think that the presence in the study team of an important group of clinicians might help in overcoming this hurdle. Indeed, both patients suffering from IPF and PF-ILDs secondary to connective disease may undergo lung transplantation and, in this case, fibroblasts could be easily obtained from explanted lungs. In addition, in SSc patients would be interesting to use fibroblasts from the fibrotic skin just to compare their in vitro characteristics in terms of BAG3 and BAG3-receptor expression and modulation in different experimental conditions.

5.8 Significance and Innovation

Evidence exists for shared pathobiology leading to progressive lung fibrosis in PF-ILDs, suggesting that biomarkers of disease activity may prove informative across the wide spectrum of ILDs. The identification of biomarkers is a key step in the management of these patients. Predicting progression and initiating appropriate therapy remains our best chance to prevent irreversible fibrosis from developing. Biomarkers could also predict which patients will respond favorably to specific ILD therapies remains limited. Our study will shed light on the validity of BAG3 protein as a serum biomarker and therapeutic target in PF-ILDs. We aim to determine the usefulness of the proposed biomarker in clinical practice to indicate disease progression, adoption of aggressive therapies and to assess drug effects. Furthermore, identifying a biomarker linked to specific molecular mediators, cell types and tissues of origin may help to link therapeutic targets to treatable traits in PF-ILDs.

5.9 Bibliography

De Marco M. et al. Trends Cancer 2020;6(12):985-988
 Rosati A. et al. Nat Commun 2015;6:8695
 Iorio V. et al. Clin Cancer Res 2019 15;25(2):892-893
 De Marco M. et al J Cell Biochem 2022 ;123(1):91-101
 Dufrusine B. et al. J Cell Biochem 2022;123(1):65-76
 Gandhi PU. et al. Clin Chim Acta 2015;445:73-8
 Valentini G, et al. Arthritis Rheum 2000;43(11):2437-44
 Smolen JS et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):964-75
 Seror R. et al. RMD Open 2015;1(1):e000022
 Orlando F. et al. J Vis Exp. 2019 Apr 30;(146).
 Travis WD. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):733-48.
 Wijsenbeek M. et al. Curr Med Res Opin 2019;35(11):2015-2024
 Cottin V. et al. Eur Respir Rev 2019;28(151):180100
 Distler J.H.W. et al Nat Rev Rheumatol 2019;15(12):705-730
 Flaherty KR. et al.; N Engl J Med 2019; 381(18):1718-1727
 Distler O. et al. N Engl J Med 2019;380(26):2518-2528
 Goh NS et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(11):1248-54
 Hinz B. et al. Nat Rev Rheumatol 2020;16(1):11-31
 Takahashi T. et al. J Exp Med 2017;214(4):1129-1151
 Dumoitier N et al. Arthritis Rheumatol 2017;69(5):1078-1089
 Pachera E. et al. J Clin Invest 2020;130(9):4888-4905
 Maier C. et al. Ann Rheum Dis 2017;76(6):1133-1141

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183: 788-824

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

PROJECT COORDINATION (Months 1-24): D-PC1: Project management plan, data sharing guidelines and creation of a Cloud for data storage and meeting organization (M1). D-PC2 and D-PC3: intermediate (M12) and final (M24) research activities and administrative reports. Aim 1 (M1-24): D1.1: Clinical Protocol approval, sample collection and sharing logistics planning (M1-2); D1.2: Patients enrollment and collection of clinical data (M3-20); D1.3: Sera analysis (M20-M23); D1.4: Statistical analyses (M20-24). Aim 2 (Months 6-16): D2.1: Expression profile of BAG3/BAG3R proteins in primary fibroblasts (M6-8); D2.2: Characterization of BAG3/BAG3R dependent pathways in fibroblasts; activation (M6-14); D2.3: Blocking BAG3/BAG3R impact evaluation on fibroblast activation (M8-16); Aim 3 (Months 6-24) D3.1: Animal study protocol writing, ethical approval (M6-10) D3.2: Animal studies and ex vivo sample collection and management (M12-14) D3.3: Analysis of fibrosis biomarkers and statistical analysis (M15-24).

Milestones 12 month

At month 12 clinical and preclinical protocols will be established and any required corrective action will be set out in the operating protocols. Furthermore, BAG3/BAG3R expression profiles will be already available by ex vivo data.

Milestones 24 month

At the end of the project the whole analysis from in vitro and ex vivo experiments will be available. In addition, anti-BAG3 efficacy evaluation of the in vivo preclinical model will be terminated. We expect to generate at least 2 publications in international peer-reviewed journals to rapidly reach the experts in the field.



Gantt chart

Gantt chart.xlsx

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

The Rheumatology Dept (Milan) is organized into disease-oriented teams to enhance collaboration, research, and patient care. Rheumatologists work closely with experts from other specialties, particularly pneumologists. The Hospital provides radiologists who conduct advanced, high-quality diagnostic imaging tests with great expertise in the evaluation of lung involvement and progression in rheumatic diseases. The Pneumology Dept (Catania) deals with detection and treatment of chronic diseases of the lung. Pneumologists involved in the field of ILD perform fundamental, translational and clinical research to improve treatment and to develop new treatment strategies for patients suffering from IPF and PF-ILD. The Dept provides the entire spectrum of the diagnostic and therapeutic procedures, including lung biopsy (needle, transbronchial, thoracoscopic and open biopsy). The Dept of Medicine, Surgery and Dentistry (UNISA) has fully equipped labs of Biochemistry, Molecular Biology and Cellular Biology for basic and advanced studies (-80°/-40°C/-20°C/4°C refrigerators; cold rooms; incubator/warm room 37°C; sterile hood biohazard class II and CO2 incubators; vertical flow and chemical cabinets; refrigerated centrifuges; gel electrophoresis equipment; microfuges; ultracentrifuge; optical and inverted microscopes; fluorescence and confocal microscopes; spectrophotometer UV-VIS; LightCycler® 480 II Real-Time PCR System; Luminex® 100/200 System with xPONENT® Software Solutions; NanoSight NS300, Äkta Pure 25M). Center for Advanced Studies and Technology (Chieti University) is a multidisciplinary infrastructure housed by a 13.500 sqm dedicated research building supported by technologically advanced facilities and highly qualified staff. The Proteomics and Metabolomics Unit is equipped with the state-of-the-art mass spectrometry technologies and methods. The Thermo Scientific Orbitrap Fusion Tribrid Mass Spectrometer is equipped with: 1) U3000 NANO RSLC NANO SYS FOR EASY-

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

SPRAY; 2)UltiMate 3000 RSLCnano for Easy-Spray. MALDI TOF/TOF autoflex speed Bruker Daltonic equipped with ImagePrep System Device for IMAGING setup (Bruker Daltonics); GC-MS (6890N GC equipped with a 7863 series autosampler and coupled with a 5973N mass spectrometer) Agilent Technologies. UPLC-ESI Triple Quadrupole MS Xevo TQD (WATERS) UPLC-ESI. Triple Quadrupole MS Xevo TQ-S micro (WATERS).HPLC-ESI Triple Quadrupole MS (TQUATTRO Ultima Pt, Micromass-WATERS).

Subcontract

No subcontract will be required.

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



The purpose of the study is to shed light on the role of BAG3 in the mechanisms of fibrosis in different form of PF-ILDs. Furthermore, we aim to assess the validity of BAG3 protein as a serum biomarker and therapeutic target in PF-ILD patients. Necessarily, the study will involve researchers within three different research areas related to the PF-ILD: clinicians with expertise in the field of PF-ILDs (both rheumatologists with high experience in connective tissue diseases and lung complications and pneumologists with high experience in in the field of ILDs) and scientists with deep experience (methods, products and technology) in studies related to the role of BAG3 in different cellular types and experimental settings. The researchers are actually members of different academic research centers ready to share resources and knowledge. The clinicians included in the study group work in one of the most important Italian institutes for the diagnosis and treatment of Rheumatic diseases (Department of Rheumatology, G Pini Hospital, Milan) and Interstitial Lung Diseases (Department of Pneumology, Centro per le Interstiziopatie e Malattie Rare del Polmone, Presidio Opedaliero G. Rodolico, Catania). The important clinical background provides a solid warranty in providing the sample size planned in the project, in terms of numbers and populations of patients (stratified on the base of single connective tissue disease, lung involvement, and data collection). The project focuses on the study of the BAG3 / BAG3R pathway. Salerno (prof. Turco) and Chieti (prof. De Laurenzi) units are among the leading international experts in this topic, on which they have published since 2003 in major international scientific journals. In particular, they were the first to demonstrate the secretion of BAG3 in some pathological contexts and its role in the activation of macrophages and fibroblasts and in fibrosis. Prof. Turco and Prof. De Laurenzi are Full Professors in Biochemistry at their respective universities. They will set up and coordinate the in vitro and in vivo experiments, making use of tools and methods (monoclonal antibodies, recombinant proteins, BAG3 ELISA kits, etc.) built and validated by them in the course of research conducted for several years. Previous experiences of collaboration among the Milano' group and the group directed by prof. Turco on Systemic Sclerosis is another important point in favour for the correct design and conduct of the study.

The multi-disciplinary interaction of basic scientists and clinicians across different hospital and university realities can 1) provide access to experts in complementary research areas, 2) learning opportunities through colleagues who provide different perspectives regarding research and teaching, and 3) technical infrastructure to support communication across distances. In this view, especially critical is providing mechanisms that encourage awareness of younger colleague research and possible connections across the various research sections, both within and across institutions.

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

What is already know about this topic?

ILDs encompass heterogeneous disorders with various clinical courses. Idiopathic pulmonary fibrosis is a prototype of progressive fibrosing ILD with a poor prognosis (Travis WD 2013). However, fibrosing ILDs other than IPF, including autoimmune ILDs, also have a progressive phenotype, with high morbidity and mortality [Wijsenbeek M et al. 2019]. Current understanding is limited regarding the pathogenesis of PF-ILDs. Although the initial pathogenetic mechanisms are distinct among different PF-ILDs, the processes resulting in self-sustaining fibrosis and organ damage are likely to be common. Persistent and unregulated myofibroblasts that fail to undergo apoptosis contribute via excessive deposition of connective

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

proteins to lung tissue structural and changes (remodeling), resulting in the loss of alveolar function (Distler J.H.W. 2019). The fibrosing process eventually becomes self-perpetuating, as increased lung tissue stiffness and damage further recruits and activates myofibroblasts.

Details on what is already know about this topic

Irrespective of the clinical diagnosis, PF-ILDs show commonalities in clinical behaviour and in the underlying pathogenetic mechanisms that drive a self-sustaining process of pulmonary fibrosis (Wollin L et al. 2019). In the presence of several self-progression and activation loops, a fibrosis progressive phenotype is acquired with the chaotic accumulation of ECM and end-stage lung remodelling. One possible scenario is that myofibroblasts together with other cells present in the fibrotic lesions during early stages, e.g. inflammatory cells, produce the signals that either ζ activate ζ the resident fibroblasts or selectively amplify the subpopulation of fibroblasts with the pre-existing activated phenotype. TGF- β , acting in concert with other cytokines or chemokines, may constitute such signals. In addition, cell ζ cell contact between immune cells or alveolar epithelial cells and fibroblasts may play a role in fibroblast activation and/or selection (Selman et al. 2021).

What this reasearch adds?

Our study will shed light on the validity of BAG3 protein as a serum biomarker and therapeutic target in PF-ILD patients. We aim to determine the usefulness of the proposed biomarker in daily clinical practice to indicate disease progression, adoption of aggressive therapies and to assess drug effects. Furthermore, identifying a blood biomarker linked to specific molecular mediators, cell types and tissues of origin may help to link therapeutic targets to treatable traits in PF-ILDs.

Details on what this reasearch adds



Several blood biomarkers have been investigated as predictors of disease progression in patients with PF-ILDs. To date, however no serum biomarker has been shown to be sufficiently robust prognostic marker to justify its use in clinical practice (Kolb M. et al 2019). Our study will address the evaluation of BAG3 as a serum biomarker in PF-ILDs to measure lung involvement progression and stratify the risks in different patient subgroups. The final goal is the validation of the proposed biomarker in daily clinical practice for the evaluation of disease progression, drug efficacy and therapy remodulation. To further study the involvement of BAG3 in the pathogenesis of lung fibrosis, in vitro cellular models will be set up by using lung fibroblasts from PF-ILD patients and healthy donors. In addition, the in vivo study of BAG3 mAb therapeutic efficacy will provide useful data regarding the pathophysiology of lung fibrosis and the development of new diagnostic and/or therapeutic approaches.

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



Healthcare resource use is higher in the subset of patients with a progressive phenotype than in the ILDs (Oloson A. 2022). The high outpatient costs and high number of outpatient visit claims in chronic fibrosing ILD with a progressive phenotype likely reflect the careful monitoring of patients that is required in fibrosing ILD, which involves checking symptoms, pulmonary function tests and HRCT. A pressing need exists for strategies to prevent or arrest disease progression and to achieve the goal of disease regression in patients with the progressive fibrotic phenotype. Ideally, an increasing understanding of the pathogenesis of progressive fibrosing ILDs, and the identification of validated biomarkers to predict disease progression may direct treatment towards more precise and targeted options. Highlighting the possible role of a new serological marker in the complex pathways involved in PF-ILDs could have multiple implications for both the diagnosis and treatment of this disease.

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

Patients with PF-ILDs may show limited response to immunomodulatory therapy, worsening symptoms and lung function and early mortality. High healthcare utilisation among these patients, is attributable to multiple factors including the number of tests needed to reach a diagnosis and perform close monitoring of disease progression. The availability of a novel biomarker into existing prediction tools might be critical for moving the field forward, both in terms of increased recognition of ILDs at risk of a progressive fibrosing phenotype and timely therapeutic decisions. Therapeutic approaches utilised in

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

patients with PF-ILDs are not well defined. Availability of antifibrotic therapies has recently demonstrated potential to address the unmet therapeutic need in these patients. The identification of BAG3 as a mediator with a key role in the mechanisms of lung fibrosis and experimental studies of BAG3 mAb therapeutic efficacy might provide useful data related to a new target therapy.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

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	70.216,00	70.216,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	416.000,00	0,00	416.000,00	51,30
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	242.000,00	0,00	242.000,00	29,84
3c Model Costs	27.000,00	0,00	27.000,00	3,33
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	4.500,00	0,00	4.500,00	0,55
7 Travels	21.000,00	0,00	21.000,00	2,59
8 Publication Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	1,48
9 Dissemination	15.000,00	0,00	15.000,00	1,85
10 Overheads *	52.360,00	0,00	52.360,00	6,46
11 Coordination Costs	21.000,00	0,00	21.000,00	2,59
Total	881.076,00	70.216,00	810.860,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

University of Salerno;
University of Chieti;
University of Catania;
University of Milano

Budget Justification	
1 Staff Salary	4 months/man related to the research activity of Prof. MC Turco; 2 months/man related to the research activity of prof. Damiana Pieragostino; 2 months/man related to the research activity of Prof. Vincenzo De Laurenzi
2 Researchers' Contracts	2 under 40 to hire for 24 months each for UO Salerno; 2 under 40 to hire for 24 months each for UO Chieti; 1 under 40 to hire for 24 months for UO Milano; 1 contract for a data manager for UO Milano; 1 under 40 to hire for 24 months for UO Catania
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	n/a



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU



Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

3a.2 Equipment (buying)	n/a
3b Supplies	plasticware and general reagents for sample collection, columns, drugs, antibodies, chemicals, ELISA tests, plasticwares and general reagents, expression vectors
3c Model Costs	reagents for ex vivo primary cells cultures standardization and maintainance; animals, ex vivo sample collection and processing
4 Subcontracts	n/a
5 Patient Costs	n/a
6 IT Services and Data Bases	Cloud and related services acquisition and mantainance
7 Travels	Participation at 1 national and 1 international meeting for Milano; Participation at 2 national meeting and 1 international meeting for Salerno; Participation at 1 international meeting for Catania; Participation at 1 international meeting for UO Chieti
8 Publication Costs	Publication of at least 2 peer reviewed manuscripts on open access international journals
9 Dissemination	Organization of at least 1 educational event at University of Salerno and Chieti respectively (e.g. ADE); Organization of at least 1 educational event at University of Milano and Catania respectively (e.g. ECM)
10 Overheads	n/a
11 Coordination Costs	Clinical express courier expenses for biological samples exchange

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Proposed total budget UO1 Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, ASST Gaetano Pini CTO, Milano (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	96.000,00	0,00	96.000,00	57,62
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	10.000,00	0,00	10.000,00	6,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	4.500,00	0,00	4.500,00	2,70
7 Travels	8.000,00	0,00	8.000,00	4,80
8 Publication Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	7,20
9 Dissemination	4.500,00	0,00	4.500,00	2,70
10 Overheads	10.605,00	0,00	10.605,00	6,37
11 Coordination Costs	21.000,00	0,00	21.000,00	12,60
Total	166.605,00	0,00	166.605,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Budget Justification

1 Staff Salary	n/a
2 Researchers' Contracts	One under40 to hire for 24 months; One data manager contract for 24 months
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	n/a
3a.2 Equipment (buying)	n/a
3b Supplies	Plasticware and general reagents for sample collection
3c Model Costs	n/a
4 Subcontracts	n/a
5 Patient Costs	0n/a
6 IT Services and Data Bases	Cloud and related services acquisition and maintainance
7 Travels	Partecipation of at least 1 national and 1 international meeting
8 Publication Costs	Publication of at least two peer reviewed manuscripts on open access international journals
9 Dissemination	Organization of at least 1 event at G. Pini Hospital/University of Milan for health professional (e.g. ECM)
10 Overheads	n/a
11 Coordination Costs	Clinical express courier expenses for biological samples exchange

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Proposed total budget UO2 Institution: Regione Campania (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	41.051,00	41.051,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	43,09
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	164.000,00	0,00	164.000,00	44,17
3c Model Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	3,23
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	7.000,00	0,00	7.000,00	1,89
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	1,08
10 Overheads	24.290,00	0,00	24.290,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	412.341,00	41.051,00	371.290,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Budget Justification

1 Staff Salary	4 months/man related to the research activity of Prof. Maria Caterina Turco
2 Researchers' Contracts	2 under40 to hire for 24 months/each
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	n/a
3a.2 Equipment (buying)	n/a
3b Supplies	Antibodies, chemicals, ELISA tests, plasticwares and general reagents, expression vectors
3c Model Costs	Reagents for ex-vivo primary cells cultures standardization and mantainance
4 Subcontracts	n/a
5 Patient Costs	n/a
6 IT Services and Data Bases	n/a
7 Travels	Partecipation of at least two national meetings and one international meeting
8 Publication Costs	n/a
9 Dissemination	organization of at least one educational event at University of Salerno (eg ADE)
10 Overheads	n/a
11 Coordination Costs	n/a

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Proposed total budget UO3 Institution: Regione Sicilia (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	80,30
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	8.000,00	0,00	8.000,00	8,03
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	3,01
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	2.500,00	0,00	2.500,00	2,51
10 Overheads	6.125,00	0,00	6.125,00	6,15
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	99.625,00	0,00	99.625,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Budget Justification

1 Staff Salary	n/a
2 Researchers' Contracts	1 under 40 to hire for 24 months
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	n/a
3a.2 Equipment (buying)	n/a
3b Supplies	plasticware and general reagents for sample collection
3c Model Costs	n/a
4 Subcontracts	n/a
5 Patient Costs	n/a
6 IT Services and Data Bases	n/a
7 Travels	participation of at least 1 international meeting
8 Publication Costs	n/a
9 Dissemination	organization of at least one event at Ospedale G. Rodonico/University of Catania for health professional (e.g. ECM)
10 Overheads	n/a
11 Coordination Costs	clinical express courier expenses for biological samples exchange

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Proposed total budget UO4 Institution: Regione Abruzzo (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	29.165,00	29.165,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	46,15
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	60.000,00	0,00	60.000,00	34,61
3c Model Costs	15.000,00	0,00	15.000,00	8,65
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,73
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	2,31
10 Overheads	11.340,00	0,00	11.340,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	202.505,00	29.165,00	173.340,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Budget Justification

1 Staff Salary	Two months/man related to the reaserch activity of Prof. Damina Pieragostino; Two months/man related to the reaserch activity of Prof. Francesco De Laurenzi
2 Researchers' Contracts	One year contract for a researcher dedicated to phopshoproteomic analysis and one year contract for a researcher dedicated to animal studies.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	n/a
3a.2 Equipment (buying)	n/a
3b Supplies	Plasticware and general reagents, columns, drugs, antibodies.
3c Model Costs	Animals, ex-vivo sample collection and processing.
4 Subcontracts	n/a
5 Patient Costs	n/a
6 IT Services and Data Bases	n/a
7 Travels	Partecipation of at least international meeting
8 Publication Costs	n/a
9 Dissemination	Organization of at least one educational event at University of Chieti (e.g. ADE)
10 Overheads	n/a
11 Coordination Costs	n/a



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Principal Investigator Data

Cognome: Del Papa
 Nome: Nicoletta
 Genere: F
 Codice fiscale: DLPNLT62A55A944X
 Documento: Carta d'identità, Numero: AT9435546
 Data di nascita: 15/01/1962
 Luogo di nascita: Bologna
 Provincia di nascita: BO
 Indirizzo lavorativo: Via Pini 9
 Città: Milano
 CAP: 20122
 Provincia: MI
 Email: nicolettadelpapa@gmail.com
 Altra email: nicoletta.delpapa@asst-pini-cto.it
 Telefono: +393924144595
 Altro telefono: 02-58296663
 Fax: 02-58296495
 Qualifica: Reumatologo, Dirigente medico I livello, Professore a contratto Università di Milano
 Struttura: Dipartimento di Reumatologia
 Istituzione: ASST Pini-CTO
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:
 Nome istituzione SSN: ASST Pini-CTO Milano
 Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376202	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Del Papa Nicoletta

Project validation result

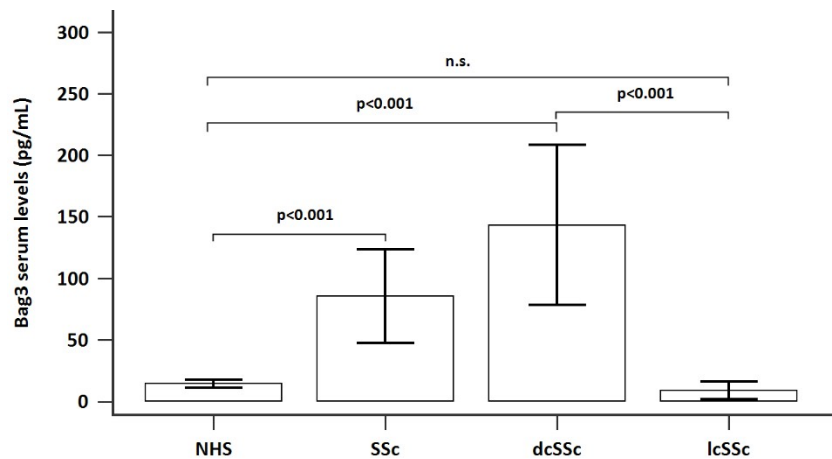


Figure 1. Detection of serum BAG3 in SSc patients. Serum samples from 50 SSc patients, enrolled in the Scleroderma Clinic of the Department of Rheumatology (ASST Pini-CTO, Milan), were compared with samples from 50 healthy donors. For the measurement of BAG3 protein content in sera, we used a BAG3 enzyme-linked immunosorbent assay developed in our laboratory. BAG3 protein concentration was significantly higher in serum samples from patients with diffuse systemic sclerosis (dcSSc) compared with healthy subjects and also patients with limited systemic sclerosis (lcSSc). BAG3 content was expressed in pg/mL. Data were expressed as mean \pm SD. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 5 software (California, USA). P values were corrected using Bonferroni's method for multiple comparisons.

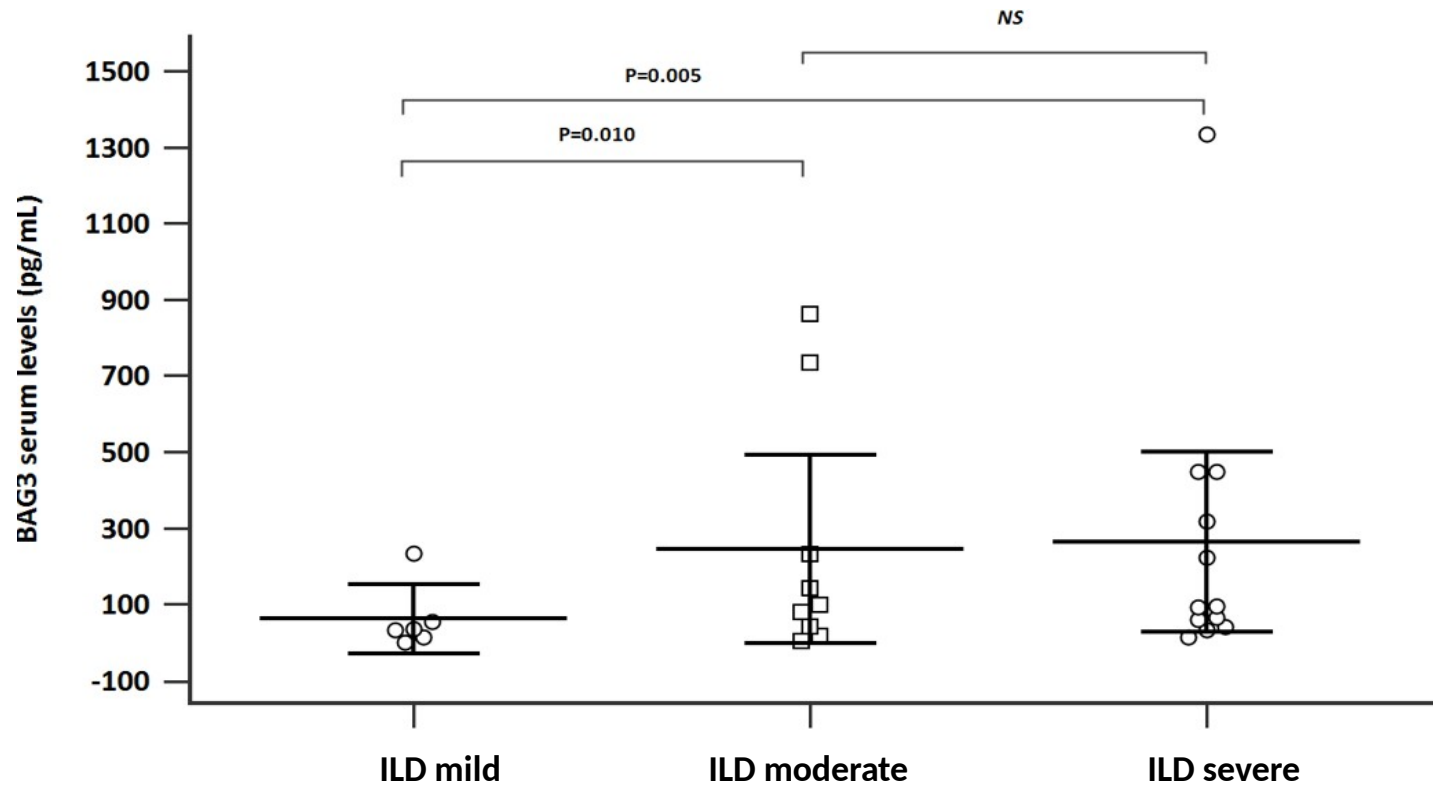


Fig.2 Correlation between BAG3 levels and severity of ILD in SSc patients
(The severity of ILD was evaluated by the Goh's index).