

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 **CRISTINA ANGELA ALBINA GIANNATTASIO**, 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-2022-12375980**, dal titolo **SECONDARY CARDIOVASCULAR PREVENTION: FOCUS ON EXTREME RISK PATIENTS AND NEW BIOCHEMICAL RISK FACTORS**;

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 **CRISTINA ANGELA ALBINA GIANNATTASIO** (codice fiscale **GNNCST60M43F205S**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12375980** dal titolo **SECONDARY CARDIOVASCULAR PREVENTION: FOCUS ON EXTREME RISK PATIENTS AND NEW BIOCHEMICAL RISK FACTORS**

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. **CRISTINA ANGELA ALBINA GIANNATTASIO**, codice fiscale **GNNCST60M43F205S**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12375980** dal titolo **SECONDARY CARDIOVASCULAR PREVENTION: FOCUS ON EXTREME RISK PATIENTS AND NEW BIOCHEMICAL RISK FACTORS**, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

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

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

format excel che verrà condiviso da parte della Direzione geniale della ricerca e dell'innovazione in sanità che dovrà essere restituito firmato digitalmente;

- g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **820.262,00€** (Euro **ottocentoventimiladuecentosessantadue/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 dell'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 - **CRISTINA ANGELA ALBINA GIANNATTASIO**, codice fiscale **GNNCST60M43F205S**

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

1 - General information

| | |
|--|---|
| Project code: PNRR-MAD-2022-12375980 | Project topic: C1) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: fattori di rischio e prevenzione |
| PI / Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA | Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità |
| | Istitution that perform as UO for UO1: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) |

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

Proposal title: SECONDARY CARDIOVASCULAR PREVENTION: FOCUS ON EXTREME RISK PATIENTS AND NEW BIOCHEMICAL RISK FACTORS

Duration in months: 24

MDC primary: Cardiologia-Pneumologia

MDC secondary: Riabilitazione

Project Classification IRG: Population Sciences and Epidemiology

Project Classification SS: Cardiovascular and Sleep Epidemiology - CASE

Project Keyword 1: Description of the general characteristics and the distribution of cardiovascular conditions (including myocardial ischemia and infarction, cardiac hypertrophy and failure, cardiovascular arrhythmia, vascular hemodynamics and inflammation and atherosclerosis) and sleep conditions (including insomnia, sleep apnea and narcolepsy) in human groups and populations in relation to time, place, and personal characteristics.



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

Project total financing request to the MOH: € 820.262

Free keywords: Secondary Prevention; Acute Coronary Syndrome; Extreme Cardiovascular Risk; Uric Acid; Lipoprotein A; Inflammation; Genetic; Mendelian Randomization.

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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| | |
|--|-------------------------------------|
| 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

Cardiovascular (CV) diseases are the leading cause of death worldwide with Acute Coronary Syndrome (ACS) being the most common presentation. Despite significant improvement in secondary CV prevention strategies, some subjects suffer recurrent CV events. Recurrent events occurring within two years of the previous one indicates extreme CV risk. Recently, new biochemical markers associated with CV events recurrence have been described. The most important are Uric Acid (UA), Lipoprotein A (LpA) and several markers of inflammation. For the latter, its treatment with colchicine leads to a reduction of future events. For UA and LpA specific therapies are available but their effects on CV events is testing in ongoing trials.



However, accurate characterization of extreme CV risk patients and of these novel biochemical markers remains under evaluation. Furthermore, specific data on clinical significance and genetic associations of novel biomarkers are scarce in extreme CV risk patients.

Cardiac Rehabilitation (CR) program demonstrated to reduce CV morbidity and mortality in ACS patients and is strongly recommended by current guidelines (class I-A).

Our study will try to answer these questions evaluating ACS patients enrolled in a CR program and looking at the prevalence of extreme CV risk (aim 1) and new CV risk factors (aim 2). Finally, we will assess the association between newly described CV risk factors and extreme CV risk with multivariable model (aim 3).

Regarding aim 1, three hospitals will be involved in this grant proposal with nearly 1200 patients/year, hospitalized for an ACS. Referral rate for CV is about 50% because mainly the frailest one with previous CV events, uncontrolled risk factors of the need for CV therapies optimization are referred. At the three hospital 600 ACS patients/years undergo the ambulatory CR program every year. Considering a retention rate of 90% and an enrolling proportion of 90%, we expect to enroll about 486 patients/year. Considering a 18 months enrollment period (3 months for ethical approval and 3 for statistical analysis) a total of about 730 recruited subjects.

Regarding aim 2, the values of UA, LpA and inflammatory markers (interleukin-6 and -18, Tumor-necrosis factor alpha, C-

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

reactive protein, calprotectin and osteoprotegerin) will be assessed and compared with 2 control groups: one of 1180 hypertensives free from CV events and one of 765 healthy subjects. Plasma from these subjects will come from a from an ethic committee approved biobank collected by the PI of the present study (Prof. Cristina Giannattasio) from 2006 to 2012 and are available for the actually proposed analysis.

Regarding aim 3, two scores for the identification of extreme CV risk patients will be derived. The first one will be based only on variables that are actually evaluated in clinical practice while the second one will also include the new biochemical risk factors. The additional benefit of genetic evaluation will then be assessed by exome sequencing of ACS patients, calculation of polygenic risk score (PRS) from established weights and subsequent evaluation of PRS performance in predicting recurrent events in this population. Finally, the causal links underlying any biochemical or clinical risk factors uncovered in the observational phase will be explored by means of two-sample mendelian randomization using established data banks of genetic association estimates from external cohorts (e.g., UK Biobank).



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 - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) | 09315660960 | Cardiology 4 - Diagnostic and rehabilitative cardiology | Leading unit | | X |
| 2 - Federico II° University Hospital, Naples, Italy | 06909360635 | Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center. | Patients enrollment | X | X |
| 3 - AORN S. Anna and S. Sebastiano, Caserta, Italy | 02201130610 | Cardiology Unit | Patients enrollment | X | X |

| Principal Research Collaborators | | |
|--------------------------------------|---|--|
| Key Personnel Name | Operative Unit | Role in the project |
| 1 - Maloberti Alessandro | ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) | Main physician of the Niguarda Hospital Cardiac Rehabilitation |
| 2 - De Chiara Benedetta Carla | ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) | Echocardiography expert with training responsibility for the additional research sonographer at the Niguarda Hospital. |
| 3 - Merlini Piera Angelica | ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) | Expert in genetic study and mendelian randomization analysis |
| 4 - De Luca Nicola | Federico II° University Hospital, Naples, Italy | Responsible of the Cardiac Rehabilitation Unit at Federico II University |
| 5 - GOLIA ENRICA | AORN S. Anna and S. Sebastiano, Caserta, Italy | Main physician of the AORN S. Anna and S. Sebastiano (Caserta) Cardiac Rehabilitation |
| 6 Under 40 - Mancusi Costantino | Federico II° University Hospital, Naples, Italy | Patients enrollment at the the Cardiac Rehabilitation Unit at Federico II University |
| 7 Under 40 - Bernasconi Davide Paolo | ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) | Statistician of the Niguarda Hospital |

| | |
|--|--|
|  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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Key Personnel Name | Co-PI | Resp. CE | Resp. Animal | Birth Date | Gender |
|--------------------------------------|-------|----------|--------------|------------|--------|
| 1 - Maloberti Alessandro | X | | | 11/09/1985 | M |
| 2 - De Chiara Benedetta Carla | | | | 15/08/1977 | F |
| 3 - Merlini Piera Angelica | | | | 23/03/1957 | F |
| 4 - De Luca Nicola | | | | 18/12/1955 | M |
| 5 - GOLIA ENRICA | | | | 31/10/1981 | F |
| 6 Under 40 - Mancusi Costantino | | | | 22/03/1985 | M |
| 7 Under 40 - Bernasconi Davide Paolo | | | | 19/11/1986 | M |

Responsible who requests CE authorization: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA

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 - COLETTA SILVIO | AORN S. Anna and S. Sebastiano, Caserta, Italy | 12/06/1991 | M | Patients enrollment/Data Manager | University Medical Degree | Cardiological resident (last year) at the Campania University "Luigi Vanvitelli" |
| 1 - DE VITTORI PAOLO | ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) | 26/02/1995 | M | Sonographer/Data Manager | Bachelor Degree in cardiovascular pathophysiology and cardiovascular perfusion and Master in Echocardiography | unemployed |
| 2 - Intravaia Rita Cristina Myriam | ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) | 24/08/1991 | F | Patients enrollment | University Medical Degree; Cardiology specialization | unemployed |
| 3 - FUCILE ILARIA | Federico II° University Hospital, Naples, Italy | 29/11/1987 | F | Patients enrollment | University Medical Degree | Internal Medicine resident (last year) at the Federico II University |

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Piazza Ospedale Maggiore 3, 20126, Milan, Italy.

PEC: postacertificata@pec.ospedaleniguarda.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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Operative Unit Number 2:

Address: Via S.Pansini, 5, 80131 Napoli

PEC: aou.protocollo@pec.it; direzionesanitaria.aou@pec.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via Ferdinando Palasciano snc - 81100 - Caserta

PEC: protocollo generale@ospedalecasertapec.it

Operative Unit Number 4:



Address: .

PEC: .

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: .

PEC: .

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: GIANNATTASIO

First Name: CRISTINA ANGELA ALBINA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 03/08/1960

Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 47.0

Scopus Author Id: 7005957389

ORCID ID: 0000-0001-9116-3494

RESEARCH ID: AHE-6361-2022

Contact address

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità)

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiology 4 - Diagnostic and rehabilitative cardiology

Street: Asst niguarda , piazza ospedale maggiore 3

Postcode / Cedex: 20100

Town: Milano

Phone: +393336358425



Phone 2: 3336358425

| Education / training | | | | |
|---|--|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Phd Doctoral curse in Cardiovascular PatoPhysiology | PhD | Doctoral course in patophysiology with particular interest to vascular distensibility and arterial vascular function in healthy and diseases as derived from the relationship between arterial diameter changes and contemporary blood pressure changes, with indentification of device able to measure it. Studies performed along Europe, with groups of work in Paris, Lausanne, Maastricht and Gent | 1990 | 1994 |
| Università degli Studi Statale di Milano, Italia | Specialization / Specializzazione | Specialization in Cardiovascular diseases discussing a thesis on cardiovascular system and cardiovascular system control changes induced by physiological by aging | 1985 | 1989 |
| Università degli Studi Statale di Milano, Milano, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | * learning to be a medical doctor * degree thesys in cardiovascular control by baroreceptor in patient with an acute myocardial infarction | 1979 | 1985 |

Personal Statement:

As the Principal Investigator of the present grant proposal I will be responsible for the all project steps, starting from the

Sent date: 06/07/2022 20.46

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

actual grant writing through all the research activities, in particular for data management, acquisition, analysis and interpretation and dissemination. Furthermore I will be responsible for young researcher specifically hired for this project taking care, with the other colleague of my unit, for their training and work.

Positions and honors

| Positions | | | | | |
|---|--|---------------|--|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Bicocca University of Milan, Department of medicine and Surgery, judged in 2021 one of the best in Italy for scientific capabilities and results. In agreement and secondment at the ASST GOM Niguarda for clinical assistance activities. ASST Niguarda is one of the greatest Hospital in Italy and the 50° Hospital in the ranking of World's Best Hospitals 2022, published by News Week. | Cardiology IV UOC of the De Gasperis Cardio Center, are both focused on cardiac diseases prevention and treatment, with peculiar and well known capabilities in invasive and non invasive diagnostic methods and cardiac rehabilitation . My research group has a specific experience in genetic characterization and risk factors associated with ischemic cardiac diseases, on blood pressure detection and treatment, and dislipidemic detection and treatment. | Milan, Italy. | Director of Cardiology IV UOC and of De Gasperis Cardio Center Full MED 11 professor Director of the Specialization School in Cardiovascular diseases of Bicocca University. | 2012 | 2022 |



Other awards and honors

Few Awards and grant during young ages, as for example "Giulio Muiesan award" of the Italian Society of Hypertension, no other Awards or Honors.



Other CV informations

I started working on high arterial blood pressure in population, its relation with target organ damage, and sympathovagal control and risk factors, as a student at the prof A. Zanchetti and G. Mancina groups. I am interested in ultrasound for cardiac and vascular evaluation and physiopatological study. Arterial distensibility and compliance have been studied both as changes induced by the principals risk factors (cigarette smoking, arterial hypertension, aging, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia) and as control exerted by several mechanisms on them. From these of particular interest the impacts of sympathetic system and heart rate. Recently several work has been done to evaluate the impact of uric acid on cardiovascular diseases both acute and chronic and on lipid treatment.

| Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level | | | | | | | | |
|--|---------|-----------|-----|------|------------------------------|----------|--------|-----|
| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
| Metabolic syndrome is related to vascular structural alterations but not to functional ones both in hypertensives and healthy subjects | Article | 1044-1052 | 31 | 2021 | 10.1016/j.numecd.2020.11.011 | 33549437 | 4 | 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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|--|---------|---------|-----|------|-------------------------------|----------|--------|-----|
| Ankle-Brachial Index Is a Predictor of In-Hospital Functional Status but Not of Complications in Hospitalized Elderly Patients | Article | 674-680 | 67 | 2021 | 10.1159/000514450 | 33756483 | 2 | L |
| Thoracic radiotherapy as a risk factor for heart ischemia in subjects treated with chest irradiation and chemotherapy and without classic cardiovascular RISK factors, Radiotherapy Oncology | Article | 146-150 | 142 | 2020 | 10.1016/j.radonc.2020.07.004 | 32679303 | 3 | L |
| THE role of metabolic syndrome in blood pressure control and pulse wave velocity progression over a 3.5 years in treated hypertensive PATIENTS, European Journal of internal medicine | Article | 107-109 | 76 | 2020 | 10.1016/j.ejim.2020.02.005 | 32081529 | 11 | L |
| Hyperuricemia prevalence in healthy subjects and its relationship with cardiovascular target organ damage | Article | 178-185 | 31 | 2021 | 10.1016/j.numecd.2020.08.015 | 32994122 | 10 | L |
| Pulse wave velocity progression over a medium-term follow-up in hypertensives: Focus on uric acid, Journal of clinical hypertension | Article | 975-983 | 21 | 2019 | 10.1111/jch.13603 | 31222917 | 12 | L |
| Cardiovascular Remodeling after Endovascular Treatment for Thoracic Aortic Injury, Annal Vascular Surgery | Article | 134-141 | 61 | 2019 | 10.1016/j.avsg.2019.04.015 | 31344466 | 8 | L |
| Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity progression in hypertensive patients over a 3.7 years follow-up | Article | 32-40 | 27 | 2018 | 10.1080/08037051.2017.1378069 | 28922954 | 30 | L |
| Sex-related relationships between uric acid and target organ damage in hypertension, Journal of hypertension | Article | 193-200 | 20 | 2018 | 10.1111/jch.13136 | 29171717 | 28 | L |
| Annexin A5 in treated hypertensive patients and its association with target organ damage, Journal of hypertension | Article | 154-161 | 35 | 2017 | 10.1097/HJH.0000000000001143 | 27906841 | 7 | L |
| Long-Term Effects of Radiotherapy on Arterial Stiffness in Breast Cancer Women, American Journal of cardiology | Article | 771-776 | 118 | 2016 | 10.1016/j.amjcard.2016.06.001 | 27392510 | 17 | L |
| Effects of Cancer Therapy Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor on Central Blood Pressure and Cardiovascular System, American Journal of hypertension | Article | 158-162 | 29 | 2016 | 10.1093/ajh/hpv077 | 26031304 | 25 | L |
| Diagnostic and therapeutic problems of isolated systolic hypertension, Journal of hypertension | Article | 33-43 | 33 | 2015 | 10.1097/HJH.0000000000000424 | 25426565 | 23 | L |
| Renal artery stenosis as the cause of resistant arterial hypertension: an unusual technique for revascularization | Article | 536-537 | 16 | 2014 | 10.1111/jch.12331 | 24754495 | 2 | 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-2022-12375980 | | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e | |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA | |



| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|---|---------|-----------|-----|------|------------------------------|----------|--------|-----|
| Blood pressure control in Italian essential hypertensives treated by general practitioners, American Journal of Hypertension | Article | 1182-1187 | 25 | 2012 | 10.1038/ajh.2012.108 | 22854637 | 22 | F |
| Radiofrequency-based carotid wall tracking: a comparison between two different systems; Journal of hypertension | Article | 1614-1619 | 30 | 2012 | 10.1097/HJH.0b013e328354dd44 | 22688262 | 31 | L |
| Prevalence of hypertension mediated organ damage in subjects with high-normal blood pressure without known hypertension as well as cardiovascular and kidney disease, Journal of Human hypertension | Article | 1-7 | 6 | 2021 | 10.1038/s41371-021-00604-6 | 34493835 | 1 | L |

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

** Autocertificated

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



| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** |
|--|---------|-----------|-----|------|-------------------------------------|----------|--------|
| Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients | Article | 1064-1073 | 31 | 1998 | 10.1016/s0735-1097(98)00043-6 | 9562008 | 211 |
| Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro associazioni i | Article | 1385-1392 | 18 | 2001 | 10.1161/hc3701.096100 | 11560854 | 760 |
| Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures | Review | 445-452 | 15 | 2002 | 10.1016/s0895-7061(01)02326-3 | 12022247 | 822 |
| Endothelial function and dysfunction. Part I Methodological issues for assessment in the different vascular beds A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension | Review | 7-17 | 23 | 2005 | 10.1097/00004872-200501000-00004 | 5643116 | 829 |
| Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications | Article | 2588-2605 | 27 | 2006 | 10.1093/eurheartj/ehl254 | 17000623 | 6583 |
| Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis | Article | 40-47 | 49 | 2007 | 10.1161/01.HYP.0000251933.22091.24 | 17130308 | 492 |
| Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage | Article | 1029-1035 | 58 | 2011 | 10.1161/HYPERTENSIO NAHA.111.175125 | 22025375 | 147 |
| Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors | Article | 2368-2380 | 34 | 2013 | 10.1093/eurheartj/ehs380 | 23186808 | 212 |
| Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: multicenter Lombardy registry | Article | 1088-1099 | 138 | 2018 | 10.1161/CIRCULATION AHA.118.035319 | 29764898 | 157 |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** |
|--|---------|-----------|-----|------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| Temporal relation between second dose BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine and cardiac involvement in a patient with previous SARS-COV-2 infection | Article | 1074-1082 | 34 | 2021 | 10.1016/j.ijcha.2021.100778 | 10.1016/j.ijcha.2021.100778 | 58 |

** Autocertificated

| Grant | | | | | | |
|---|---|------|--|----------------------|--------------|-----------------------------|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| European Union | Milano-Bicocca university | 2011 | EU-MASCARA-Markers for Sub-Clinical Cardiovascular Risk Assessment, FP7_COLLABORATIVE 2 Progetti di ricerca europei finanziati dal 7 programma quadro/MPC FP7 Collaborative Project | Coordinator | 5.990.880,00 | 278249 |
| Italian Ministry of University and Research | Milano-Bicocca University | 2008 | Personality and resiliency characteristics, autoregulatory process and communicative factors in the definition of types of patients in essential hypertension and acute coronary syndromes. A longitudinal study on lifestyle factor. CUP H41J10000060001, FIRB, futuro in ricerca | Collaborator | 490.740,00 | RBFR08YVUL_001 |
| Lombardy Regione | Milano Bicocca | 2009 | Network Enabled Drug Design (NEED), CUP H81J09002660007 | Collaborator | 2.500.000,00 | 14546A SAL-7 |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Maloberti
First Name: Alessandro

Last name at birth: 11/09/1985
Gender: M

Title: Main physician of the Niguarda Hospital Cardiac Rehabilitation

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 11/09/1985

Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 16.0

Scopus Author Id:42161494100

ORCID ID:0000-0002-2612-6264

RESEARCH ID:Q-1244-2017

Contact address

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità)

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiology 4 - Diagnostic and rehabilitative cardiology

Street: piazza ospedale maggiore 3

Postcode / Cedex: 20162

Town: Milano

Phone:+393335357137



Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--|--|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Milano-Bicocca, School of Medicine and Surgery, Milan, Italy | PhD | PhD in Public Health curriculum: physiopathology and prevention of diseases | 2017 | 2020 |
| University of Milano-Bicocca, School of Medicine and Surgery, Milan, Italy | Specialization / Specializzazione | Internal Medicine Specialization | 2011 | 2016 |
| University of Milano-Bicocca, School of Medicine and Surgery, Milan, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 2004 | 2010 |

Personal Statement:

As the leasing physician of the Cardiac Rehabilitation of the Cardiology 4 Niguarda Hospital my principal role will be the patients enrollment. Furthermore I will coordinate the two new additional researcher in order to reach the project goal and they personal goal. I will partecipare and coordinate the periodical meeting of the three center. Furthermore, I will be an important part of the dissemination program both at the general public levels and at the inter-academic and congress levels. Conducting this project will offer to me a unique opportunity to improve my independency and advance my career.

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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Positions

| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
|---|----------------------------------|---------------|-----------------------------------|-----------|---------|
| Milano-Bicocca University, School of Medicine and Surgery. In agreement and secondment at the ASST GOM Niguarda for clinical assistance activities. | Cardiology 4, Niguarda Hospital. | Milan, Italy. | Researcher in tenure-track (RTDa) | 2020 | 2022 |
| ASST GOM Niguarda Hospital | Cardiology 4 | Milan, Italy | Medical Doctor, freelancer | 2016 | 2020 |



Other awards and honors

Members of the Italian Society of Hypertension (2015), Italian Society of Echocardiography (2018), European Society of Hypertension (2019), National Association of In-Hospital Cardiologist (2021), Italian Society of Atherosclerosis (2021) and Italian Association for Cardiovascular Rehabilitation (2022). Member of the editorial board of High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention (from 2019), Blood Pressure (from 2022) and Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disorder (from 2021).

Other CV informations

From 2020 Medical Doctor with the role of head at the ζ Primary and secondary prevention, cardiac rehabilitation outpatient clinic and clinical research unit ζ at the Niguarda Hospital cardiological departmentat (Milan). Here he holds the role of principal investigator and co-investigator of various studies in the field of cardiovascular research in monocentric, multicentric and clinical trial principally on secondary prevention of patients with coronary arteries diseases, cardiac rehabilitation and heart failure. The research unit of Dr Maloberti is involved in various national and international collaboration programs. Finally, from October 2019, Dr Maloberti is also the coordinator of the ζ Young Research Group ζ of the Italian Society of Hypertension.

| Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level | | | | | | | | |
|--|---------|-----------|-----------|------|------------------------------|-----------|--------|-----|
| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
| Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus-positive subjects: Prevalence, phenotype, and related alterations in arterial structure and function | Article | 403-411 | 11 | 2013 | 10.1089/met.2013.0008 | 23885973 | 24 | F |
| Ankle-Brachial Index Is a Predictor of In-Hospital Functional Status but Not of Complications in Hospitalized Elderly Patients | Article | 674-680 | 67 | 2021 | 10.1159/000514450 | 33756483 | 2 | F |
| Brachial and central blood pressure in HIV-infected subjects | Article | 405-412 | 38 | 2015 | 10.1038/hr.2015.25 | 25740293 | 8 | F |
| Prevalence of hypertension mediated organ damage in subjects with high-normal blood pressure without known hypertension as well as cardiovascular and kidney disease | Article | NOT_FOUND | NOT_FOUND | 2021 | 10.1038/s41371-021-00604-6 | NOT_FOUND | 1 | F |
| Annexin A5 in treated hypertensive patients and its association with target organ damage | Article | 154-161 | 35 | 2017 | 10.1097/HJH.0000000000001143 | 27906841 | 6 | F |
| Metabolic syndrome is related to vascular structural alterations but not to functional ones both in hypertensives and healthy subjects | Article | 1044-1052 | 31 | 2021 | 10.1016/j.numecd.2020.11.011 | 33549437 | 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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|--|------------------|-----------|-----------|------|-------------------------------|-----------|--------|-----|
| Uric acid in chronic coronary syndromes: Relationship with coronary artery disease severity and left ventricular diastolic parameter | Article | 1501-1508 | 31 | 2021 | 10.1016/j.numecd.2021.01.023 | 33810962 | 6 | F |
| The role of uric acid in acute and chronic coronary syndromes | Review | NOT_FOUND | 10 | 2021 | 10.3390/jcm10204750 | NOT_FOUND | 6 | F |
| THE role of metabolic syndrome in blood pressure control and pulse wave velocity progression over a 3.5 years in treated hypertensive PATIENTS. | Letter with Data | 107-109 | 76 | 2020 | 10.1016/j.ejim.2020.02.005 | 32081529 | 9 | F |
| Hyperuricemia prevalence in healthy subjects and its relationship with cardiovascular target organ damage | Article | 178-185 | 31 | 2021 | 10.1016/j.numecd.2020.08.015 | 32994122 | 9 | F |
| In healthy normotensive subjects age and blood pressure better predict subclinical vascular and cardiac organ damage than atherosclerosis biomarkers | Article | 262-270 | 27 | 2018 | 10.1080/08037051.2018.1461010 | 29648468 | 10 | F |
| Pulse wave velocity progression over a medium-term follow-up in hypertensives: Focus on uric acid | Article | 975-983 | 21 | 2019 | 10.1111/jch.13603 | 31222917 | 10 | F |
| Uric acid is associated with acute heart failure and shock at presentation in ACS patients | Article | NOT_FOUND | NOT_FOUND | 2022 | 10.1016/j.ejim.2022.01.018 | NOT_FOUND | 1 | L |
| Association between uric acid and pulse wave velocity in hypertensive patients and in the general population: a systematic review and meta-analysis | Article | 220-231 | 29 | 2020 | 10.1080/08037051.2020.1735929 | 32138547 | 15 | L |
| Structural and Functional Abnormalities of Carotid Artery and Their Relation with EVA Phenomenon | Review | 373-379 | 22 | 2015 | 10.1007/s40292-015-0100-9 | 25986075 | 18 | F |
| Relationships between diuretic-related hyperuricemia and cardiovascular events: Data from the URic acid Right for the Art Health study | Article | 333-340 | 39 | 2021 | 10.1097/HJH.00000000000002600 | 33239553 | 22 | F |
| Sex-related relationships between uric acid and target organ damage in hypertension | Article | 193-200 | 20 | 2018 | 10.1111/jch.13136 | 29171717 | 23 | F |
| Vascular Aging and Disease of the Large Vessels: Role of Inflammation | Review | 175-182 | 26 | 2019 | 10.1007/s40292-019-00318-4 | 31054064 | 25 | F |
| Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project | Article | 121-128 | 27 | 2020 | 10.1007/s40292-020-00368-z | 32157643 | 47 | 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 |
| Don Gnocchi Foundation and Mario Negri Institute | Niguarda Hospital | 2017 | Better and appropriate prescription in cardiac rehabilitation through clinical informatic instrument use | Collaborator | 10.000,00 | www.dongnocchi.it |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU



Project Code: PNRR-MAD-2022-12375980

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|---------------------------|---|------|---|----------------------|-------------|-----------------------------------|
| Milano-Bicocca University | Niguarda Hospital | 2021 | Uric Acid in Acute Coronary Syndromes: longitudinal data | Coordinator | 2.500,00 | www.unimib.it; code 2020-ATE-0053 |
| Milano-Bicocca University | Niguarda Hospital | 2019 | Uric acid role in chronic coronary syndrome | Coordinator | 8.000,00 | www.unimib.it; code 19CE164 |
| Milano-Bicocca University | Niguarda Hospital | 2018 | Uric acid role on arterial stiffness and vascular parameter | Coordinator | 8.000,00 | www.unimib.it; code 17CE046 |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

2.3 Research Collaborators n. 2

| | |
|--|---|
| Last Name: De Chiara First Name: Benedetta Carla | Last name at birth: Gender: F |
| Title: Echocardiography expert with training responsibility for the additional research sonographer at the Niguarda Hospital. | Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Milano |
| Nationality: Italiana Date of birth: 15/08/1977 | |
| Official H index (Scopus or Web of Science): 13.0 | |
| Scopus Author Id: 55952485600 | ORCID ID: 0000-0001-8383-4227 RESEARCH ID: AAE-5322-2022 |

Contact address

| | |
|--|---|
| Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiology 4 - Diagnostic and rehabilitative cardiology Street: P.zza Ospedale Maggiore 3 Postcode / Cedex: 20162 Phone: +393381585045 | Town: Milano Phone 2: 3381585045 |
|--|---|

| Education / training | | | | |
|---|--|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Milan- Bicocca University, Milan, Italy | PhD | PhD in Public Health curriculum: physiopathology and prevention of diseases | 2018 | 2021 |
| Milan University, Milan, Italy | Specialization / Specializzazione | Cardiology Specialization | 2002 | 2006 |
| Milan University, Milan, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 1996 | 2002 |



Personal Statement:

I will be responsible for the execution and interpretation of echocardiography for enrolled patients. Furthermore I will be responsible for Dr. Paolo De Vittori training on echocardiography. We will insert echocardiographic variables.

Positions and honors

| Positions | | | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|-------------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| ASST GOM Niguarda Ca Granda Hospital | Cardiology 4, Cardiovascular Department "A.De Gasperis" | Milan, Italy | Permanent medical staff | 2008 | 2022 |



Other awards and honors

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

She achieved National and European Certification in transthoracic (2008), transesophageal (2011), and stress (2015) echocardiography.

From February 2010 to date, official delegate of the Italian Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging as educational event organizer and examination committee during certification. European Association of Cardiovascular Imaging as Club 35 Committee Member Italy (Board 2011-2012).

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

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Merlini

First Name: Piera Angelica

Title: Expert in genetic study and mendelian randomization analysis

Nationality: Italiana

Date of birth: 23/03/1957

Official H index (Scopus or Web of Science): 46.0

Scopus Author Id:57200188081

ORCID ID:0000-0002-7031-8984

RESEARCH ID:AHE-16485-2022

Contact address

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità)

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiology 4 - Diagnostic and rehabilitative cardiology

Street: Piazza Ospedale maggiore 1

Postcode / Cedex: 20162

Phone:+393488108614

Town: Milano



Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|--|--|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Pavia University, Pavia, Italy | Specialization / Specializzazione | Anesthesia and Emergency Care Specialization | 1985 | 1989 |
| Milan University, Milan, Italy | Specialization / Specializzazione | Cardiology Specialization | 1982 | 1984 |
| Milan University, Milan, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 1975 | 1981 |

Personal Statement:

Dr. Merlini is an expert in genetic study and mendelian randomization analysis. She will supervise that part of the present grant application.

Positions and honors

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Positions | | | | | |
|----------------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| ASST GOM Niguarda Hospital | Clinical Trial Research Unit | Milan, Italy | Director | 2014 | 2022 |
| ASST GOM Niguarda | Cardiovascular Genetic Research Unit | Milan, Italy | Director | 1998 | 2014 |
| ASST GOM Niguarda Hospital | Cardiological Intensive Care Unit | Milan, Italy | Permanent Medical Staff | 1994 | 1997 |
| Mount Sinai Hospital | Cardiology | New York, NY, USA | Visiting professor | 1992 | 1993 |
| ASST GOM Niguarda Hospital | Cardiology | Milan, Italy | Permanent medical staff | 1989 | 1992 |

Other awards and honors



1985: AIDDA Awards for Ischemic Heart Disease in women.

1995: Chairman Italian Genetic Study in Early Onset Myocardial Infarction.

Collaboration both as National Lead Investigator and participant to the Steering Committee or as Italian investigator with the TIMI GROUP and The GUSTO group.

Member of International Genetic Consortia as evidenced by different publications (Wellcome Trust, CardioGENE, Bloodomics, Migene consortium).

| Grant | | | | | | |
|-----------------------------------|---|------|---|----------------------|--------------|-----------------------------------|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| Lumardy Region Finalized Program | ASST GOM Niguarda Hospital | 1997 | Genetic Risk of ischaemic cardiopathy in diabetic patients | Coordinator | 600.000,00 | Lumardy Region Finalized Program |
| Lumbardy region finalized program | ASST GOM Niguarda Hospital | 2002 | Myocardial infarction in women: from genetic to social impact | Coordinator | 2.000.000,00 | Lumbardy region finalized program |
| Lumbardy region finalized program | ASST GOM Niguarda Hospital | 2008 | Hypertrophic cardiomyopathy: a genetic and translational approach | Coordinator | 600.000,00 | Lumbardy region finalized program |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: De Luca

First Name: Nicola

Last name at birth: ICE

Gender: M

Title: Responsible of the Cardiac Rehabilitation Unit at Federico II University

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: italiana

Place of Birth: napoli

Date of birth: 18/12/1955

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

Scopus Author Id:7006357146

ORCID ID:0000-0002-9606-6586

RESEARCH ID:B-6784-2011

Contact address

Current organisation name: Federico II° University Hospital, Naples, Italy

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center.

Street: via Pansini 5

Postcode / Cedex: 80122

Town: Napoli

Phone:+393358168914



Phone 2: 3358168914

| Education / training | | | | |
|---------------------------------------|--|----------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Federico II University, Naples, Italy | Specialization / Specializzazione | Pneumology | 1986 | 1988 |
| Federico II University, Naples, Italy | Specialization / Specializzazione | Cardiology | 1980 | 1984 |
| Federico II University, Naples, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 1973 | 1979 |

Personal Statement:

Prof. De Luca will be responsible for the patients admitted in Cardiac Rehabilitation Unit at Federico II University of Naples. We will be responsible for the selection and management of patients to be included in the study with particular regards to coordination of clinical work and multi organ ultrasound assessment. He will collaborate in selection of the main laboratory analysis to include and global evaluation of CV risk assessment.

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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Positions | | | | | |
|--|--|----------------|---|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Faculty of Medicine and Surgery of the University of Naples "Federico II". In agreement and secondment at the Federico II University Hospital for clinical activities. | Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center. | Naples, Italy | Full-time university professor for Internal Medicine (MED09) and director of the Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center. | 2018 | 2022 |
| Faculty of Medicine and Surgery of the University of Naples "Federico II". In agreement and secondment at the Federico II University Hospital for clinical activities. | Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center. | Naples, Italy. | Full-time university professor for Applied Medical Technical Sciences (MED 50) and director of the Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center. | 2016 | 2018 |
| Faculty of Medicine and Surgery of the University of Naples "Federico II". In agreement and secondment at the Federico II University Hospital for clinical activities. | Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center. | Naples, Italy | Associate professor (Internal Medicina - MED09) | 2001 | 2016 |

Other awards and honors

Unit responsible for "AMICO projec" awarded to MIUR funding, specialization area "Technologies for Living Environments", identification code ARS01_00900 (Decree n.1989, 26 July 2018).

| Grant | | | | | | |
|--|---|-----------|--|----------------------|-------------|--|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| Ministry of Education, ARS01_00900 (ITALY) | Federico II University Hospital | 2018-2021 | "Medical Assistance in Contextual Awareness" (AMICO) | Coordinator | 225.000,00 | identification code ARS01_00900 (Decree n.1989, 26 July 2018); https://www.researchgate.net/publication/335074142_Medical_Assistance_in_Contextual_awareness_AMICO_a_project_for_a_better_cardiopathic_patients_quality_of_c |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

2.6 Research Collaborators n. 5

| | |
|---|--|
| Last Name: GOLIA First Name: ENRICA | Last name at birth: GOLIA Gender: F |
| Title: Main physician of the AORN S. Anna and S. Sebastiano (Caserta) Cardiac Rehabilitation Nationality: ITALIANA Date of birth: 31/10/1981 | Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: CASERTA |
| Official H index (Scopus or Web of Science): 20.0 Scopus Author Id: 23050084200 ORCID ID: 0000-0002-3402-8859 RESEARCH ID: AHH-5173-2022 | |

Contact address



| | |
|--|----------------------|
| Current organisation name: AORN S. Anna and S. Sebastiano, Caserta, Italy | |
| Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiology Unit | |
| Street: Via Palasciano | |
| Postcode / Cedex: 81100 | Town: Caserta |
| Phone: 00393471935455 | Phone 2: |

| Education / training | | | | |
|--|--|---------------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Campania "L. Vanvitelli", Caserta, Italy | PhD | Translational Sciences | 2014 | 2017 |
| University of Campania "L. Vanvitelli", Caserta, Italy | Specialization / Specializzazione | Cardiology Specialization | 2007 | 2011 |
| University of Campania "L. Vanvitelli", Caserta, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 2000 | 2006 |

Personal Statement:

The aims of the project are to describe the prevalence of patients with extreme cardiovascular risk and of newly identified cardiovascular risk factors among patients enrolled in cardiac rehabilitation programme. The cardiology unit of Caserta will enroll patients and collect their plasma samples and will insert the local patients' data into the eCRF. Personally I will coordinate the activities of this operating unit and be responsible for patients' enrollment and I will manage their follow-up with the aim of implementing secondary prevention strategies according to current best practices.

Positions and honors



| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Positions | | | | | |
|----------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| S. Anna e S. Sebastiano Hospital | Cardiology Unit | Caserta - Italy | Permanent Medical Staff | 2020 | 2022 |
| S. Giuseppe Moscati Hospital | Cardiology | Aversa (Caserta) - Italy | Medical Staff | 2018 | 2020 |
| Umberto I Hospital | Cardiology | Nocera Inferiore (Salerno) - Italy | Medical Staff | 2017 | 2018 |

Other awards and honors

none

| Grant | | | | | | |
|---|---|------|--|----------------------|-------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| Italian Ministry of University and Research | Translational Sciences | 2007 | Immuno-inflammatino role into pathophysiology of acute athro-thromotic events. | Collaborator | 130.000,00 | https://prin.mur.gov.it / code 2007TJRHS8 |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Mancusi
First Name: Costantino

Last name at birth:
Gender: M

Title: Patients enrollment at the the Cardiac Rehabilitation Unit at Federico II University

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italia

Place of Birth: Salerno

Date of birth: 22/03/1985

Official H index (Scopus or Web of Science): 18.0

Scopus Author Id:36461425400

ORCID ID:0000-0001-6690-1408

RESEARCH ID:G-9065-2018

Contact address

Current organisation name: Federico II° University Hospital, Naples, Italy

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center.

Street: via

Postcode / Cedex: 80131

Town: Napoli

Phone:+393476317327



Phone 2:

| Education / training | | | | |
|---------------------------------------|--|------------------------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Federico II University, Naples, Italy | PhD | Clinical and Experimental Medicine | 2019 | 2022 |
| Federico II University, Naples, Italy | Specialization / Specializzazione | Internal Medicina Specialization | 2011 | 2016 |
| Federico II University, Naples, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 2004 | 2010 |

Personal Statement:

Dr. Mancusi will be responsible for selection and enrollment of patients from the Cardiac Rehabilitation Unit ad Federico II university Hospital. He will collect clinical information and supervise the ultrasound evaluation of all patients enrolled particular focusing on identification of phenotype of patient with extremely high CV risk. He will also cooperate with creation of a dedicated database.

Positions and honors



| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Positions | | | | | |
|--|--|---------------|-----------------------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Faculty of Medicine and Surgery of the University of Naples "Federico II". In agreement and secondment at the Federico II University Hospital for clinical activities. | Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center. | Naples, Italy | Assistant professor (RTDb) | 2021 | 2022 |
| Faculty of Medicine and Surgery of the University of Naples "Federico II". In agreement and secondment at the Federico II University Hospital for clinical activities. | Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center. | Naples, Italy | Researcher in tenure-track (RTDa) | 2017 | 2021 |

Other awards and honors

Travel Grant Award from ESC Council on Hypertension 2018

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

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Bernasconi
First Name: Davide Paolo

Last name at birth:
Gender: M

Title: Statistician of the Niguarda Hospital

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 19/11/1986

Place of Birth: Milano

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

Scopus Author Id:57033902000

ORCID ID:0000-0001-8771-5428

RESEARCH ID:AEV-0829-2022

Contact address

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità)

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiology 4 - Diagnostic and rehabilitative cardiology

Street: Via Cadore 48

Postcode / Cedex: 20900

Town: Monza

Phone:+393355940375



Phone 2: 3355940375

| Education / training | | | | |
|---|-------------------------------------|--------------------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Milano-Bicocca, Faculty of Statistical Science, Milan, Italy | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Statistics | 2005 | 2008 |
| University of Milano-Bicocca, Faculty of Statistical Science, Milano, Italy | Master's Degree / Laurea Magistrale | Biostatistics | 2008 | 2010 |
| University of Milano-Bicocca, School of Medicine and Surgery, Monza, Italy | PhD | Epidemiology and Biostatistics | 2012 | 2015 |

Personal Statement:

I will be responsible for the statistical aspects of the project, including: study design and sample size determination; data collection and cleaning, statistical analysis and interpretation of results. With reference to the three aims of the project, I will provide a point estimate and confidence interval of the prevalence of patients with extreme CV risk (aim 1), assess the association between newly recognized markers and CV risk through the comparison between enrolled patients and historical control groups (aim 2), develop the two predictive score for the condition of extreme CV risk (aim 3).

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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Positions | | | | | |
|---|---|---------------|-----------------------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| University of Milano-Bicocca | Department of Health Sciences, Center of Biostatistics for Clinical Epidemiology | Monza, Italy | Post-doctoral fellow | 2015 | 2019 |
| University of Milano-Bicocca | School of Medicine and Surgery, Bicocca Bioinformatics Biostatistics and Bioimaging (B4) Center | Monza, Italy | Researcher in tenure-track (RTDa) | 2019 | 2021 |
| University of Milano-Bicocca | School of Medicine and Surgery, Bicocca Bioinformatics Biostatistics and Bioimaging (B4) Center | Monza, Italy | Assistant Professor (RTDb) | 2021 | 2022 |
| ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda | Functional Department for Higher Education, Research, and Development | Milano, Italy | Affiliated research statistician | 2021 | 2022 |

Other awards and honors

- Winner of the Young Research 2018 award of the Società Italiana di Statistica Medica e Epidemiologia Clinica (SISMEC)
- Winner of the Young Talent 2018 award (third place ex-aequo) in the field of Medical Sciences of the University of Milano-Bicocca
- Best oral presentation in the contributed sessions dedicated to young researchers (age < 35 years) at the 13th Virtual Conference of the Italian Region of the International Biometric Society (IBS), 20-24-29 September 2021.

| Grant | | | | | | |
|---|---|------|--|----------------------|-------------|--|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| M.I.U.R. (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca - Italian Ministry of University and Research) | University of Milano-Bicocca | 2017 | Innovative Statistical methods in biomedical research on biomarkers: from their identification to their use in clinical practice | Collaborator | 644.925,00 | 2017-NAZ-0446 PRIN |
| FIRC (Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro - Italian Federation for Cancer Research) | University of Milano-Bicocca | 2015 | Survival analysis in cancer data in the presence of treatment switches and withdrawals | Collaborator | 75.000,00 | 2015-NAZ-0095 funded by FIRC (Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

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

Last Name: COLETTA
First Name: SILVIO

Last name at birth:
Gender: M

Title: Patients enrollment/Data Manager

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 12/06/1991

Place of Birth: Benevento

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

Scopus Author Id:57200177248

ORCID ID:0000-0002-9282-1003

RESEARCH ID:AHH-5414-2022

Contact address

Current organisation name: AORN S. Anna and S. Sebastiano, Caserta, Italy

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

Street: via Leonardo Bianchi

Postcode / Cedex: 80131

Town: Napoli

Phone:+393312134565

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--|--|----------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Naples "Federico II", Naples, Italy. | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 2010 | 2016 |

Personal Statement:

The aim of this project is to evaluate ACS patients enrolled in a CR program looking at the prevalence of extreme CV risk and new CV risk factors and to assess the association between newly described risk factors and extreme CV risk. The project will involve three operative units. Personally, I will work in S. Anna e S. Sebastiano Hospital and I will oversee the screening of enrollable patients analyzing inclusion and exclusion criteria and I will identify the subgroup of patients with extreme CV risk as described in the protocol. I will also provide to the collection of demographics, clinical and biochemical data of the enrolled patients and I will in charge of collecting and storing of the blood sample.

Positions and honors

| Positions | | | | | |
|--|--------------------------------|----------------|---|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| University of Campania "L. Vanvitelli", Caserta, Italy | School of Medicine and Surgery | Caserta, Italy | Specialization in Internal Medicine, she will finish his specialization in November 2022. | 2018 | 2022 |

Other awards and honors

none

Sent date: 06/07/2022 20.46



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-2022-12375980



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA

Grant

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

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

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

Last Name: DE VITTORI

First Name: PAOLO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Sonographer/Data Manager

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 26/02/1995

Place of Birth: Milano

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

Scopus Author Id:0

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità)

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiology 4 - Diagnostic and rehabilitative cardiology

Street: Ospedale Niguarda

Postcode / Cedex: 20162

Town: Milano

Phone:+393394129486



Phone 2:

| Education / training | | | | |
|---|-------------------------------------|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Milano-Bicocca University; Milan; Italy | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Bachelor Degree in cardiovascular pathophysiology and cardiovascular perfusion. | 2016 | 2019 |
| Milano-Bicocca University; Milan; Italy | Master's Degree / Laurea Magistrale | Master in Echocardiography | 2021 | 2022 |

Personal Statement:

As a sonographer I will help doing echocardiography in all the subjects locally enrolled and so collecting variables very important to be inserted into the multivariable model. Furthermore, I will insert local data on eCRF and checking the data inserted from the other two centers. I will help to organize the periodical meeting of the three center. Furthermore, I will be a decisive part of the dissemination program both at the general public levels and at the inter-academic and congress levels. Conducting this project will offer to all our secondary collaborator researcher a unique opportunity to improve their independency and advance their career.

Positions and honors



| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Positions | | | | | |
|---|---------------------------|------------|------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| actually unemployed since he is going to finish at july 2022 him master in echocardiography of the Milan-Bicocca Univeristy | unemployed | unemployed | unemployed | 2022 | 2022 |

Other awards and honors

none

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

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

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

Last Name: Intravaia
First Name: Rita Cristina Myriam

Last name at birth: Intravaia
Gender: F

Title: Patients enrollment
Nationality: Italiana
Date of birth: 24/08/1991

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Augusta

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

Scopus Author Id:0

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità)
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiology 4 - Diagnostic and rehabilitative cardiology
Street: Via XXV Aprile 147
Postcode / Cedex: 96011
Phone:+393273685060



Town: Augusta
Phone 2:

| Education / training | | | | |
|---------------------------------------|--|---------------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Palermo, Palermo, Italy | Specialization / Specializzazione | Cardiology Specialization | 2017 | 2022 |
| Università di Catania, Catania, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 2009 | 2015 |

Personal Statement:

As a cardiologist I will help in the clinical work of the CR founding patients that respect the inclusion and exclusion criteria for enrollment. All these two new researchers will be a fundamental part of the local team but also of all the studies through the organization of the periodical meeting of the three centers. Furthermore, I will be a decisive part of the dissemination program both at the general public levels and at the inter-academic and congress and meeting levels also using digital and social technologies. Conducting this project will offer to all our secondary collaborator researcher a unique opportunity to improve their independency and advance my career.

Positions and honors



| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Positions | | | | | |
|--|---------------------------|------------|------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| actually unemployed since she has finished her cardiology specialization in January 2022 at the Palermo Univeristy | unemployed | unemployed | unemployed | 2022 | 2022 |

Other awards and honors

none.

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

| | |
|---|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

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

| | |
|---|---|
| Last Name: FUCILE | Last name at birth: |
| First Name: ILARIA | Gender: F |
| Title: Patients enrollment | Country of residence: ITALY |
| Nationality: Italiana | Country of Birth: ITALY |
| Date of birth: 29/11/1987 | Place of Birth: Napoli |
| Official H index (Scopus or Web of Science): 2.0 | |
| Scopus Author Id: 57219897030 | ORCID ID: 0000-0002-8507-269X RESEARCH ID: AHE-14049-2022 |
| Contact address | |

| |
|---|
| Current organisation name: Federico II° University Hospital, Naples, Italy |
| Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiac Rehabilitation Unit and Hypertensive Center. |
| Street: via Pansini,5 |
| Postcode / Cedex: 80100 |
| Phone: +393288330427 |
| Town: Napoli |
| Phone 2: |

| Education / training | | | | |
|---------------------------------------|--|----------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Federico II University, Naples, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 2010 | 2016 |

Personal Statement:

The new researcher to be enrolled at the Cardiac rehabilitation unit, Federico II University Hospital is an experienced physician with particular developed skills in cardiovascular disease prevention and ultrasound examination. Her role will be of particular importance for the defining the cardiovascular risk profile of each patient participant and enrolling patients. Furthermore, she will be a decisive part of the dissemination program both at the general public levels and at the inter-academic and congress and meeting levels also using digital and social technologies.

Positions and honors

| Positions | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------|---------------|--|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Federico II University, Naples, Italy | School of Medicine and Surgery | Naples, Italy | Specialization in Internal Medicine, she will finish her specialization in october 2023. | 2018 | 2022 |

Other awards and honors

none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375980



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA



Grant

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



| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

2.17 Expertise Research Collaborators



| Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators | | | | | | | | | |
|---|--|---------|------------|------|------|------------------------------|------------|--------|-----|
| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
| GOLIA ENRICA | Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs | Article | 113-130 | 16 | 2019 | 10.1038/s41569-018-0080-2 | 30250166 | 46 | O |
| GOLIA ENRICA | Platelet function and long-term antiplatelet therapy in women: Is there a gender-specificity? A state-of-the-art paper | Article | 2213-2223 | 35 | 2014 | 10.1093/eurheartj/ehu279 | 25024407 | 61 | O |
| GOLIA ENRICA | The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy | Article | NOT_FO UND | 2017 | 2017 | 10.1155/2017/5620314 | 28634421 | 105 | O |
| GOLIA ENRICA | Adipose tissue and vascular inflammation in coronary artery disease | Article | 539-554 | 6(7) | 2014 | 10.4330/wjc.v6.i7.539 | PMC4110603 | 71 | F |
| GOLIA ENRICA | Inflammation and cardiovascular disease: From pathogenesis to therapeutic target | Article | NOT_FO UND | 16 | 2014 | 10.1007/s11883-014-0435-z | 25037581 | 258 | F |
| COLETTA SILVIO | Coronary Physiology Assessment for the Diagnosis and Treatment of Coronary Artery Disease | Article | 575-588 | 38 | 2020 | 10.1016/j.ccl.2020.07.003 | 33036719 | 2 | O |
| COLETTA SILVIO | Lipoprotein(a): A genetic marker for cardiovascular disease and target for emerging therapies | Article | 151-161 | 22 | 2021 | 10.2459/JCM.0000000000001077 | 32858625 | 27 | O |
| COLETTA SILVIO | Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs in heart failure | Article | 1000-1010 | 20 | 2018 | 10.1002/ejhf.1119 | 29314582 | 48 | O |
| Bernasconi Davide Paolo | Trends in all-cause mortality of hospitalized patients due to SARS-CoV-2 infection from a monocentric cohort in Milan (Lombardy, Italy) | Article | 1-9 | 4 | 2022 | 10.1007/s10389-021-01675-y | 35004128 | 1 | O |
| Mancusi Costantino | Is increased uric acid a risk factor or a defensive response? The Campania Salute Network | Article | 839-846 | 28 | 2018 | 10.1016/j.numecd.2018.04.013 | 29898822 | 7 | F |
| Merlini Piera Angelica | Long-Term Outcomes After Early-Onset Myocardial Infarction | Article | 2113-2115 | 74 | 2019 | 10.1016/j.jacc.2019.08.1000 | 31479721 | 4 | 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-2022-12375980 | | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|---------------------------------|---|---------|---------------|---------------|------|------------------------------------|-----------|--------|-----|
| Merlini Piera Angelica | Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: A prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial | Article | 1317-1324 | 380 | 2012 | 10.1016/S0140-6736(12)61269-0 | 22932716 | 170 | O |
| Merlini Piera Angelica | Rapid and portable, lab-on-chip, point-of-care genotyping for evaluating clopidogrel metabolism | Article | 240-246 | 451 | 2015 | 10.1016/j.cca.2015.10.003 | 26453416 | 17 | L |
| Merlini Piera Angelica | Association of bleeding, mortality and sex in acute coronary syndromes: The missing triangle | Article | 347-354 | 16 | 2015 | 10.2459/JCM.0000000000000174 | 25252039 | 12 | L |
| Merlini Piera Angelica | Thrombocytopenia Caused by Abciximab or Tirofiban and Its Association with Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stenting | Article | 2203-2206 | 109 | 2004 | 10.1161/01.CIR.0000127867.41621.85 | 15117843 | 99 | F |
| De Chiara Benedetta Carla | Prevalence of hypertension mediated organ damage in subjects with high-normal blood pressure without known hypertension as well as cardiovascular and kidney disease | Article | NOT_FO UND | NOT_FO UND | 2021 | 10.1038/s41371-021-00604-6 | NOT_FOUND | 1 | O |
| De Chiara Benedetta Carla | Metabolic syndrome is related to vascular structural alterations but not to functional ones both in hypertensives and healthy subjects | Article | 1044-1052 | 31 | 2021 | 10.1016/j.numecd.2020.11.011 | 33549437 | 4 | O |
| De Chiara Benedetta Carla | Uric acid in chronic coronary syndromes: Relationship with coronary artery disease severity and left ventricular diastolic parameter | Article | 1501-1508 | 31 | 2021 | 10.1016/j.numecd.2021.01.023 | 33810962 | 6 | O |
| De Chiara Benedetta Carla | Pulse wave velocity progression over a medium-term follow-up in hypertensives: Focus on uric acid | Article | 975-983 | 21 | 2019 | 10.1111/jch.13603 | 31222917 | 10 | O |
| De Chiara Benedetta Carla | Prognostic value of noninvasive stressing modalities in patients with chest pain and normal coronary angiogram | Review | 61-66 | 30 | 2005 | 10.1007/s00059-005-2640-6 | 15754157 | 3 | L |
| De Luca Nicola | Prognostic impact of increased pulse pressure/stroke index in a registry of hypertensive patients: the Campania Salute Network | Article | 268-275 | 28 | 2019 | 10.1080/08037051.2019.1612705 | 31068016 | 5 | 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-2022-12375980 | | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e | |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA | |

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|--------------------|--|-----------|-----------|-----------|------|--------------------------------|-----------|--------|-----|
| Mancusi Costantino | Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania Salute Network) | Article | 260-264 | 244 | 2017 | 10.1016/j.ijcard.2017.06.045 | 28629621 | 25 | F |
| FUCILE ILARIA | High normal blood pressure value, is the patient at increased CV risk? | Editorial | NOT_FOUND | NOT_FOUND | 2022 | 10.1038/s41371-022-00664-2 | NOT_FOUND | 0 | L |
| FUCILE ILARIA | Lung ultrasound: a narrative review and proposed protocol for patients admitted to Cardiac Rehabilitation Unit | Review | NOT_FOUND | 92 | 2021 | 10.4081/monaldi.2021.1753 | 34461698 | 0 | O |
| FUCILE ILARIA | Arterial hypertension in aortic valve stenosis: A critical update | Review | NOT_FOUND | 10 | 2021 | 10.3390/jcm10235553 | NOT_FOUND | 1 | O |
| FUCILE ILARIA | Low Awareness of Cardiovascular Risk Factor Among Patients Admitted in Cardiac Rehabilitation Unit | Article | 321-324 | 28 | 2021 | 10.1007/s40292-021-00444-y | 33710600 | 2 | O |
| FUCILE ILARIA | Impact of visit-to-visit blood pressure variability on hypertensive-mediated target organ damage and future cardiovascular events: the Campania salute network | Article | 1852-1858 | 39 | 2021 | 10.1097/HJH.00000000000002847 | 34001810 | 3 | O |
| De Luca Nicola | Achievement of target SBP without attention to decrease in DBP can increase cardiovascular morbidity in treated arterial hypertension: the Campania Salute Network | Article | 1889-1897 | 37(9) | 2019 | 10.1097/HJH.000000000000002128 | 31205199 | 5 | L |
| De Luca Nicola | Prevalence of proximal ascending aorta and target organ damage in hypertensive patients: the multicentric ARGO-SIIA project (Aortic Remodelling in hypertension) of the Italian Society of Hypertension) | Article | 57-64 | 37(1) | 2019 | 10.1097/HJH.000000000000001844 | 30036270 | 12 | L |
| De Luca Nicola | Aortic Root Dilatation Is Associated With Incident Cardiovascular Events in a Population of Treated Hypertensive Patients: The Campania Salute Network | Article | 1317-1323 | 31(12) | 2018 | 10.1093/ajh/hpy113 | 30099532 | 13 | L |
| De Luca Nicola | Prognostic impact of increased pulse pressure/stroke index in a registry of hypertensive patients: the Campania Salute Network | Article | 268-275 | 28(4) | 2019 | 10.1080/08037051.2019.1612705 | 31068016 | 5 | 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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |



| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|-------------------------|--|---------|------------|---------|------|------------------------------|----------|--------|-----|
| Mancusi Costantino | Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network | Article | 235-243 | 25 | 2018 | 10.1177/2047487317747498 | 29226693 | 36 | F |
| Mancusi Costantino | Left atrial dilatation: A target organ damage in young to middle-age hypertensive patients. The Campania Salute Network | Article | 229-233 | 265 | 2018 | 10.1016/j.ijcard.2018.03.120 | 29628278 | 31 | F |
| Mancusi Costantino | Myocardial mechano-energetic efficiency and insulin resistance in non-diabetic members of the Strong Heart Study cohort | Article | NOT_FO UND | 18 | 2019 | 10.1186/s12933-019-0862-9 | 31039789 | 18 | F |
| Bernasconi Davide Paolo | Joint model robustness compared with the time-varying covariate Cox model to evaluate the association between a longitudinal marker and a time-to-event endpoint | Article | 222 | 19 (1) | 2019 | 10.1186/s12874-019-0873-y | 31795933 | 9 | O |
| Bernasconi Davide Paolo | Heart rate in patients with sars-cov-2 infection: Prevalence of high values at discharge and relationship with disease severity | Article | 5590 | 10 (23) | 2021 | 10.3390/jcm10235590 | 34884293 | 1 | O |
| Bernasconi Davide Paolo | Graphical representations and summary indicators to assess the performance of risk predictors | Article | 1417-1429 | 61 (6) | 2019 | 10.1002/bimj.201700186 | 30290002 | 1 | L |
| Bernasconi Davide Paolo | Survival probabilities with time-dependent treatment indicator: Quantities and non-parametric estimators | Article | 1032-1048 | 35 (7) | 2016 | 10.1002/sim.6765 | 26503800 | 10 | 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 |

| | |
|--|---|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| | |
|--|-----|
| 2. HUMANS | |
| Does your research involve human participants? | Yes |
| Does your research involve physical interventions on the study participants? | Yes |
| 3. HUMAN CELLS / TISSUES | |
| Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)? | No |
| 4. PERSONAL DATA | |
| Does your research involve personal data collection and/or processing? | Yes |
| Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)? | Yes |
| 5. ANIMALS | |
| Does your research involve animals? | No |
| 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.

☒

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

4 - Call-specific questions



| Eligibility | |
|---|-------------------------------------|
| I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Data-Related Questions and Data Protection (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.) | |
| For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 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

Cardiovascular (CV) diseases are the leading cause of death worldwide with Acute Coronary Syndrome (ACS) being the most common presentation. Despite improvement in secondary CV prevention, some subjects suffer recurrent CV events. Their occurrence within two years indicates extreme CV risk. Recently, new biochemical markers associated with CV events recurrence have been described.

However, the significance of extreme CV risk patients and of these novel biochemical markers remains under evaluation.

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Furthermore, specific data on clinical significance of novel biomarkers are scarce in extreme CV risk patients. Our study will try to answer these questions evaluating ACS patients enrolled in Cardiac Rehabilitation (CR) program and looking at the prevalence of extreme CV risk (aim 1) and new CV risk factors (aim 2). Finally, we will assess the association between newly described CV risk factors and extreme CV risk with multivariable model and Mendelian randomization (aim 3).

Background / State of the art

CV diseases are the leading cause of death worldwide with ACS representing the most frequent one. Despite significant improvement in secondary CV prevention strategy (blood pressure control, dyslipidemia and diabetes mellitus therapies, longer dual antiplatelet period), some subjects will experience further CV events. Recurrent events occurring within two years of the previous one indicates extreme CV risk. In these subjects, specific further preventive strategies are under evaluation. Recently some new biochemical markers associated with a higher risk of subsequent CV events have been described. The most important ones are UA, LpA and inflammatory markers. For the latter, its treatment with colchicine leads to a reduction of future events. For UA and LpA specific therapies are available but its effects on CV events is tested in ongoing trials.

However, to date, the prevalence of extreme CV risk is still under evaluation as well as the prevalence of newly CV risk factors in ACS patients. Even more, data on these markers are scanty in patients at extreme CV risk. Finally, genetic predisposition of these new CV factor has been poorly evaluated.

CR program demonstrated to reduce CV mortality and events in ACS patients and is strongly recommended (class I-A) in these subjects. The CV events reduction is surely determined by the physical exercise itself but also because CR is the place where tailored preventive strategies are introduced to refine CV risk prevention.

Description and distribution of activities of each operating unit

Cardiology 4, Niguarda Hospital, Milan

Description: this department has a general cardiological ward (mainly focused on ischemic heart disease, 800 hospitalized patients/year), an echocardiography lab (16,000 echocardiography/year), a cardiac magnetic resonance lab (1500 magnetic resonance/year), an outpatients service (2000 visit/year) and a CR unit (200 patients/year). It work in cooperation with the other cardiological unit of Niguarda Hospital. In particular Cardiology 1 (2500 coronary angiography/year, 750 PCI, 140 TAVI) and Cardiology 3 (400 PM implantation/year and 300 atrial fibrillation ablation).



The actual proposal will be followed by the staff of the CR that is mainly focused on ACS patients and on their exercise capacity and secondary prevention. During the rehabilitation program, cycloergometer and physiokinesis therapy are done together with diagnostic test that help the physician to optimize medical therapies. The program is completed by a nutritional and psychological interview as well as by a cardiological tutorial.

Activities: submit protocol to the local ethical committee (Milano 3) for approval; Enroll patients; Collect the plasma sample of enrolled patients and receive the sample from the other two center that will be measured in our central biochemical lab; Insert local patients' data into the Case Report Form (CRF) and check for consistency of data from the other two centers. After the enrollment period (1.5 year) data will be analyzed by our statistician (Dr. Bernasconi, team member).

Cardiac rehabilitation unit, Federico II University Hospital Naples

Description: it deals with the diagnosis and treatment of patients at high CV risk particularly secondary prevention. It has a CR ward (mainly focused on ACS, valvular heart disease and heart failure, 500 hospitalized patients/year), an ultrasound lab (8,000 ultrasound examinations/year) and an outpatients service (1000 visit/year). Inpatient rehabilitation is focused on early mobilization and exercises for recovery of functional autonomy, improvement of tone muscle and respiratory capacity. The structure is based on the collaboration of a team which includes doctor, nurse and physiotherapist.

Activities: approval by the local ethical committee; patients enrollment; collect plasma sample that will be sent to the leading unit; insert the local patients' data into eCRF.

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Cardiology Unit, S. Anna e S. Sebastiano Hospital, Caserta

Description: it has a cardiological ward (1,700 hospitalized patients/year), an echocardiography lab (7,000 echocardiography/year), an outpatients service (2,500 visit/year), cath lab (1500 coronary angiographies with 750 PCI/year) and a CR unit (300 patients/year). Durin the CR program patients undergo a secondary prevention, health education, and exercise training protocol. The staff is composed of figures who complement their skills: physicians, nurses, physiotherapists, dieticians and psychologist. Activities: approval by the local ethical; patients enrollment; collect plasma sample that will be sent to the leading unit; insert the local patients' data into the eCRF.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

To describe the prevalence of patients with extreme CV risk (actually estimated to be 10%). These subjects will be defined as the one with a previous CV event within the prior two years from the enrollment in the study.

Inclusion criteria for all the patients enrolled will be:

- Recent ACS (less than 2 months from the enrollment date): ST Elevated Myocardial Infarction (STEMI), Non-ST Elevated Myocardial Infarction (NSTEMI) and unstable angina will be considered as ACS.
- Being recruited in a CR program (both ambulatory and hospitalized).
- Being enrolled at least two weeks after the ACS (in order to exclude changes in biochemical risk factors determined by the acute phase of the disease)
- Signed informed consent.

Exclusion criteria for all the patients enrolled will be:

- Inability (mainly due to orthopedic condition) to participate in a cardiac rehabilitation program.
- Active tumor or any other condition (as defined by the enrolling physician) that is able to determine a reduced life expectancy of less than 2 years.
- Being enlisted for Heart Transplantation.
- Dementia or mild cognitive impairment.
- Inability to understand the study protocol or to sign the informed consent.

From the recruited subjects the subgroup of patients with extreme CV risk will be identified as the one with a previous CV event in the prior two years before enrollment. CV events to be assessed in the previous two years will be:



- Any previous ACS (STEMI, NSTEMI and unstable angina).
- Any previous coronary revascularization both as percutaneous intervention and as coronary artery by-pass grafting.
- Any previous stroke or transient ischemic attack.
- Any previous peripheral artery disease revascularization (thromboendarterectomy or stenting) both at lower extremity and/or at the carotid levels.
- Any previous acute lower limb events (ischemia, arterial occlusion and artery to artery embolization).

In the three hospitals involved into this grant proposal, nearly 1200 patients/year are hospitalized for an ACS (400 hospitalizations/year for every center).

While, as already mentioned, all the patients experiencing an ACS present a class I-A guidelines indication for CR, in the clinical practice referral rate is about 50%. In the actual clinical practice, the patients referred for a CR program are the frailest one with previous CV events, uncontrolled risk factors of the need for CV therapies optimization. For this reason, we expect to find a prevalence of extreme risk CV patients higher than the actual estimated 10% and to define this prevalence in the subset of patients undergoing a cardiac rehabilitation program.

At the leading unit (Niguarda Hospital), about 200 patients that experienced an ACS undergo the ambulatory CR program every year.

At the Cardiac Rehabilitation Unit of the Federico II University Hospital operating unit, about 100 patients that experienced an ACS undergo the ambulatory CR program every year.

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Finally, at the S. Anna and S. Sebastiano Hospital, Caserta operating unit, about 300 patients that experienced an ACS undergo the ambulatory CR program every year.

Considering a retention rate of 90% (10% drop-out from rehabilitation program) and an enrolling proportion of 90%, we expect to enroll about 486 patients/year.

The enrollment period will start approximately 3 months after the grant approval (this time is needed to have the ethical approval in all the centers) and will finish 3 months before the study completion (in order to allow to carry out statistical analysis on time). Thus, a total enrollment period of 18 months is expected with a total of about 730 recruited subjects. In the hypothesis that the observed proportion of patients with extreme CV risk will be around 10%, we will obtain an estimate of this prevalence with an error (semi-amplitude of the 95% confidence interval) of 2.2%.

If the observed prevalence will be 15 or 20%, this error will still remain smaller than 3% (2.6% and 2.9%).

Specific aim 2

To describe the prevalence of newly identified CV risk factors in ACS patients enrolled in a CR program. Values found will be compared to 2 control groups: one of hypertensives and one of healthy subjects.

New CV risk factors assessed will be UA, LpA and inflammation markers. For the latter we will evaluate interleukin-6 and -18, Tumor-necrosis factor alpha, C-reactive protein, calprotectin and osteoprotegerin.

In order to assess genetic predisposition to extreme CV risk, an established polygenic risk score (PRS) will be applied to the population with ACS and its incremental benefit in helping predict early recurrent ischaemic events will be evaluated.

The following SNPs and relative weights will be sequenced for this purpose in ACS patients: rs646776, rs17114036, rs11206510, rs17465637, rs6725887, rs6725887, rs9818870, rs17609940, rs9349379, rs12190287, rs3798220, rs10455872, rs11556924, rs4977574, rs9411489, rs1746048, rs12413409, rs964184, rs2259816, rs3184504, rs4773144, rs2895811, rs3825807, rs12936587, rs216172, rs46522, rs1122608 and rs9982601.

LpA will be considered high if > 70 mg/dL while for UA both the classic cut-off (6/7 mg/dL for females and males) and the newly described CV cut-off (5.1/5.6 mg/dL for females and males) will be used. For the other markers, no validated cut-offs are present in literature and they will be analyzed only as continuous variables.

These biochemical markers have been selected after advanced literature research for its relationship with extreme CV risk or CV events recurrence, but also regarding therapies already available (colchicine and hypouricemic agents, being the first one related to a decrease in CV events and the second actually under evaluation for this in clinical trial) or under evaluation (therapies for LpA).



Blood sample for these assessments will be drawn on the first day of the CR in patients that will start it at least 2 weeks after the ACS (in order to exclude markers changes related to the acute phase of the myocardial infarction).

As already mentioned, 2 control groups will be used for comparison. The first one is composed by an historical cohort of 1180 hypertensive subjects while the second one is composed by another historical cohort of 765 healthy subjects (blood donor). All the two cohorts have been evaluated between 2006 and 2012 and they are both deeply phenotyped with demographic, biometric, blood pressure, classic CV risk factor biochemistry (total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, glucose, creatinine and estimated filtration rate), classic CV risk factor (hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus and smoking) and treatment data (lipid lowering therapies, anti-hypertensive therapies, B-blockers and anti-diabetic drugs). Furthermore, plasma samples are available for all these subjects through the relative biobank and we will evaluate the new CV risk factors previously described. These two previous studies have already received approval from the local ethical committee for future use of biological sample and patients signed a specific informed consent for future use. The data were collected by the PI of the present study (Prof. Cristina Giannattasio) and are available for the actually proposed analysis.

All the biochemical analysis will be done at the biochemical laboratory of the Niguarda Hospital (leading operating unit). The other two operating units will collect blood locally, centrifugate it in order to obtain plasma that will be sent to Niguarda Hospital for biochemical evaluation.

Thus, two different analyses will be carried out with three groups in the first one:

- All the actually enrolled ACS subjects: 729 subjects.

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

- Historical cohort of hypertensive patients: 1180 subjects.
- Historical cohort of healthy subjects: 765 subjects.

In the second analysis patients who recently experienced an ACS will be divided depending on the presence/absence of extreme CV risk and four total groups will be analysed.

Specific aim 3

To assess the association between the newly described CV risk factors, the actually known cardiological variables able to act on CV risk and the probability of being at extreme CV risk. In order to do this, the following variables will be collected at admission in the cardiac rehabilitation program: age, sex, date of the index ACS, previous CV events (as defined in aim 1), morphological and cardiac structural and functional variables evaluated through trans-toracic echocardiography, carotid artery disease using Doppler ultrasound, functional ability at admission (defined through the meter walked at the 6-minute walking test), body mass index, classic CV risk factors (hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, smoking), troponin T and CK-MB acme at the index ACS, coronary artery disease and revascularization, biochemical analysis (glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and creatinine), blood pressure and heart rate values on the first cardiac rehabilitation day and CV therapies. Regarding the latter we will collect B-blockers, antiaggregant (acetylsalicylic acid, clopidogrel, ticagrelor and prasugrel), anti-coagulation (warfarin or direct oral anticoagulants), lipid lowering therapies (statins, ezetimibe, PCSK9-inibhitors), anti-diabetic and anti-hypertensive medication.



This specific analysis will be done only in the group of patients that recently experienced an ACS.

Multivariable logistic regression will be used to create two models to predict the probability of being at extreme CV risk: a basic model, including as covariates only clinical variables, and an enhanced model, including new biochemical potential CV markers on top of clinical variables. Variable selection will be performed based on a stepwise backward algorithm but also considering results of univariable logistic models as well as existing clinical knowledge. According to the ten events per variable rule, a sample size of 730 patients with recent ACS and expecting 10% (or more) events (i.e. patients at extreme CV risk) will allow us to build a model including 7-8 predictors. Variable selection will be performed using LASSO or Elastic Net penalization methods but also considering results of univariable logistic models as well as existing clinical knowledge. The association of each variable with the condition of extreme CV risk will be expressed as Odds Ratios (OR) with 95% confidence intervals. The functional form of continuous variables will be examined using splines and relevant interactions between variables will be tested. Both the basic and the enhanced model will be used to build a predictive score for the condition of extreme CV risk. Calibration and discrimination ability of both scores will be assessed using calibration plots and ROC curves, respectively. Further, the Area Under the Curve (AUC) index will be calculated on the original sample (training set) and after an internal validation procedure (10-fold cross-validation) to correct for the possible overfitting. Finally, the difference between the internally validated AUC of the two models will be used as a measure of the performance improvement provided by the new CV markers.

Finally, two-sample Mendelian randomization analysis will be used to explore the underlying causal pathways for any associations identified in the observational study. This aims to strengthen causal inference regarding the role of measured biomarkers on risk of the outcome. Published gene-exposure and gene-outcome associations from large biobanks (e.g., UK Biobanks, CARDIOGRAM-C4D) will be utilised for this purpose in a two-sample, inverse-variance weighted mendelian randomization framework.

Experimental design aim 1

The experimental design to respond to aim 1 will be as follow. Firstly, we will enroll patients observing the previously described inclusion and exclusion criteria. All the three operative units will committed to ACS patients enrolment. In the three operative unit involved is already present a well-structured and multi-disciplinary CR program. For the Niguarda Hospital (Milan, leading unit) and the S. Anna and S. Sebastiano Hospital (Caserta, OU 3) the CR program is structured as an ambulatory one that deals principally with patients with acute and chronic coronary syndrome. The CR Unit of the Federico II Hospital (Naples, OU 2) is structured as an inpatient's rehabilitation dealing with acute and chronic coronary

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

syndrome but also with post- cardiac surgery patients and subjects with heart failure.

The leading unit provide CR to 200 post-ACS patients/year, the OU 2 (Federico II) to 100 post-ACS patients/year and the OU 3 (S. Anna and S. Sebastiano Hospital) to 300 post-ACS patients/year.

At the admission day all the patients that experienced an ACS within the last two months will be screened for inclusion and exclusion criteria (see §specific aim 1§ for complete criteria). If a subjects respect all the inclusion and exclusion criteria we would propose participation in the study. After signing the informed consent the data collection will begin.

Data will be inserted into the electronic CRF (REDCap) in an anonymous way. At each patient a specific anonymization code will be assigned composed firstly of two letters that stands for the enrolling OU (MI for Niguarda Hospital, NA for Federico II Hospital and CS for S. Anna and S. Sebastiano Hospital) followed by a progressive 3 number code (from 001 to 999) that stand for the local patient number. Each institution will keep a file with association of fiscal code and study code that will be password protected.

The complete data set that will be collected at the inclusion visit is indicated in the section §methods of data collection§. For this specific aim the following data will be necessary in order to define the prevalence of extreme CV risk patients: demographic, index ACS information and previous CV events.

For the specific aim 1 from these data we will identify the patients with extreme CV risk. In fact, all the patients that experienced an ACS had a very high CV risk. Among them, the one with the higher risk for subsequent CV events has been called §extreme CV risk§. This is a really new and interesting research topic with numerous and important publication in recent years (ESC guidelines task force, 2019; Dyrbu§ K, 2022; Rosenblit PD, 2019).

Although most recent definition have been proposed (Dyrbu§ K 2022) we will use the internationally accepted one (ESC 2019 dyslipidemia guidelines) that define at extreme CV risk a patients that experienced two CV event within a period of two years (see §specific aim 1§ for the definition criteria of extreme CV risk in this study). All the evaluated data will permit us to clearly define this group of subjects and so to find reliable data on extreme CV risk patients§ prevalence.

The number of patients evaluated per year at the three institutions involved will give us a sufficient statistical power to estimate this prevalence with an error (semi-amplitude of the 95% confidence interval) of 2.2%. If a higher prevalence will be found this error will still remain smaller than 3% (see §statistical section§ for a complete discussion of this point). In fact, during the total enrollment period of 18 months at least 730 recruited subjects will be recruited.

Experimental design aim 2

A blood sampling of all enrolled patients will be collect immediately after the sign of informed consent and the completion of data collection (see §experimental design 1§ for data collection procedure and §methods of data collection§ for the complete dataset).

For biomarkers analysis the blood will be centrifuged (3000 rpm for 10 minutes) and plasma will be isolated and collected in 6 eppendorf (2 mL samples each). On the tubes it will be clearly appointed the patients code (see §experimental design 1§) and they will be stored at -80°C.

Regarding genetic SNP analysis, a 3 mL blood sample in K3-EDTA tube will be collected and directly stored at -80°C.



Laboratory analysis will be centered at the Niguarda Hospital Laboratory (see §facilities§ for a complete description of the lab and §methods of data collection§ for complete lab methods). OU2 and 3 will send plasma sample every 3 months at the central lab together with the relative laboratory kit (see §budget§ section).

The CR will start at least 2 weeks after the index ACS to exclude markers changes related to the acute phase of the myocardial infarction.

The chosen biomarkers have been selected by literature review among the one that are strongly related to future recurrent CV events in patients that experienced an ACS.

UA is identified also from the latest guidelines on hypertension as a biomarker that need to be evaluated in order to correctly reclassify high risk patients (Williams B, 2018) and its role as a prognostic marker in ACS patients have been clearly defined (also by our groups studies: Centola M, 2020; Rebora P, 2022).

LpA is a strong CV risk factor (Nordestgaard BG, 2010; Zhu L, 2022) and its use to identified high risk subjects is already indicated in guidelines (ESC guidelines task force 2019).

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Finally, the latest ESC Guidelines on CV prevention (Visseren FLJ, 2021) include colchicine in therapies that could be considered when treat patients with uncontrolled CV risk factors. This comes from evidence of a strong role of inflammation in determining atherosclerosis process and plaque rupture (so leading to ACS).

Although many paper have been already published with these biomarkers, their definitive relation with extreme CV risk as well as the prevalence of high values in these subjects (specific aim 2) and its predictive role for relapse of CV events (specific aim 3) it's still under evaluation.

The values of these biomarkers (and the prevalence of pathological values) will be compared with two different historical population: one of 1180 hypertensive patients (that present a moderate to high CV risk) and one of 765 healthy subjects (blood donors totally free of any CV risk factor and previous CV events). This comparison is very important in order to assess prevalence/values differences in progressively higher CV risk group. We will expect to find very low values in blood donor and very high one in the ACS patients with intermediate values in hypertensives.

These two cohorts have been previously evaluated (from 2006 to 2012) and we already had a complete dataset with all the data needed for this comparison. Their plasma have been stored at -80°C at the Niguarda Hospital under the supervision of the PI of the actual proposal (Prof. Cristina Giannattasio). Since ethical committee already authorized the biobank and the future use of samples and patients already sign a specific consent for future use, they can be immediately used. In fact, we plan to analyse this sample during the firsts 6 months of the study to made also congress presentation and open access publication on these partial data.



Finally, in order to assess genetic predisposition to extreme CV risk, an established polygenic risk score (PRS) will be applied to the population with ACS and its incremental benefit in helping predict early recurrent ischemic events will be evaluated. See χ statistical analysis χ section for a complete description of this point.

Experimental design aim 3

The experimental design to respond to aim 3 is principally statistical and is described in detail in the relative section. Briefly, the results of the analyses carried out for responding to the χ specific aim 2 χ will guide the choice of candidate factors to be included as covariates in the final predictive model for extreme CV risk. Building and performance validation of the model will be done as follows. Multivariable logistic regression will be used to create two models to predict the probability of being at extreme CV risk: a χ basic χ model, including as covariates only clinical variables, and an χ enhanced χ model, including new biochemical potential CV markers on top of clinical variables. Variable selection will be performed using LASSO or Elastic Net penalization methods but also considering results of univariable logistic models as well as existing clinical knowledge. The association of each variable with the condition of extreme CV risk will be expressed as Odds Ratios (OR) with 95% confidence intervals. The functional form of continuous variables will be examined using splines and relevant interactions between variables will be tested. Both the χ basic χ and the χ enhanced χ model will be used to build a predictive score for the condition of extreme CV risk. Calibration and discrimination ability of both scores will be assessed using calibration plots and ROC curves, respectively. Further, the Area Under the Curve (AUC) index will be calculated on the original sample (training set) and after an internal validation procedure (10-fold cross-validation) to correct for the possible overfitting. Finally, the difference between the internally validated AUC of the two models will be used as a measure of the performance improvement provided by the new CV markers.

In addition to the two primary models, a polygenic risk score for coronary artery disease will be calculated for all patients based on the variants and weights for polygenic scoring suggested by Mega et al. After calculation of this score for each individual, a third model will be evaluated using the same metrics as the two primary models, but with the additional inclusion of the polygenic risk score as a variable, in addition to χ traditional χ and χ novel biochemical χ CV risk factors, in a third χ phenotypic and genetic χ model. Finally, the difference between the internally validated AUC of the χ phenotypic and genetic χ model and the χ enhanced χ model will be used as a measure of the performance improvement provided by polygenic risk scoring.

If novel biomarkers of CV risk are found, their causal role in the development of CAD will be evaluated using two-sample Mendelian randomization. This will be carried out using existing, publicly available summary statistics of GWAS studies. Uncorrelated genome-wide significant markers for each of the exposures will be extracted from summary statistics (SNPs,

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

with corresponding coefficients, standard errors, effect/non-effect alleles and effect allele frequencies). Corresponding information for all SNPs will then be extracted from the largest available GWAS on the outcome of coronary artery disease. After harmonization and clumping of SNPs (at linkage disequilibrium threshold 0.001) inverse-variance weighted MR will be conducted. Sensitivity analyses with MR-egger and Weighted median MR will be conducted if sufficient instruments are available to carry out these analyses.

Picture to support preliminary data

Preliminary data2.bmp

Hypothesis and significance

Summarizing, our study will enroll subjects that recently (< 4 weeks) experienced an ACS and that are enrolled in a CR program with these specific aims:

- To collect data on prevalence of extreme CV risk (defined as a further event in the two years prior to the actual ACS).
- To describe the values of new biochemical CV risk factors in enrolled subjects comparing it with two historical cohorts (hypertensive and healthy subjects). Extreme CV risk subjects will be also analyzed separately.
- To assess association between extreme CV risk and the newly described CV risk factors after correction for the actually known cardiological variables able to act on CV risk at multivariable analyses. From this analysis, two scores for the identification of extreme CV risk will be derived.



Our hypotheses on these aims are:

- When systematically assessed in patients undergoing CR, prevalence of extreme CV risk patients could be higher than actually believed.
- The prevalence (when dichotomized) or the values (when analyzed as continuous) of recently described CV risk factor will be higher in subjects with a recent ACS when compared to hypertensive and healthy subjects. Furthermore, we assume that these values will be highest in the extreme CV risk group.
- We hypothesize to identify at multivariable analysis biochemical CV risk factors that are significantly associated with extreme CV risk despite correction for classic, and well known, determinants of future CV events. The strength of the results will be reinforced by the mendelian randomization analysis.

Our results will be significant on many points:

- They will give definitive data on the prevalence of extreme CV risk in ACS patients. Furthermore, our study will rise attention on extreme CV risk leading cardiologist (even more those working in CR) to better diagnose this condition and to carry out a more intensive treatment optimization that will leads to a reduction of future ACS recurrence.
- The aim n. 2 and 3 will lead us to individuate the biochemical CV risk factor that are associated to extreme CV risk. The results of multivariable analysis will be able to identify only the biochemical CV risk factors that strongly associate with extreme CV risk being them inserted all together into the same model (differently from what done till now in literature where only one or two of them were analyzed at the same moment).
- From the multivariable analysis results, we will set up two different score that will help identify extreme CV risk subjects. The first one will be based only on variables that are actually evaluated in clinical practice while the second one will also include the new biochemical risk factors. The first score will be of significance because it will not need any other assessment other done what is already done. This will simplify the diagnosis of extreme CV risk in ACS patients. The second score will give physician the opportunity to increase the diagnostic capability for identification of extreme CV risk patients.
- So our results will move the first steps in reducing the recurrence of CV events in patients at extreme CV risk that will also lead to a reduction in National Health System direct (Hospitalization cost) and indirect (social cost) expenditure.
- Finally, the biochemical markers strongly associated with extreme CV risk, could leads to design specific therapies that could further reduce, in the future, the recurrence of ACS in these patients.

Our results open up new prospects for the future. The two score will be tested in other ACS population, after the study completion, thanks to our national and international collaborator network. Finally, we will collaborate with national 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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

international basic pharmacological laboratories and, after the first phases, with pharmacological company, in order to get the best results possible from our data also in term of improvement of pharmacological therapies for secondary prevention.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection



> Data collection: data will be obtained from the patients interview and from discharge letter as well as informatic registry of the hospital involved. The complete dataset that will be collected at the inclusion visit will be:

- Demographic data: age and sex.
- Index ACS data: date of the index ACS, acute management (urgent vs deferred coronary angiography and revascularization), coronary atherosclerotic disease severity (number of coronary vessels involved and the localization of atherosclerotic plaque, thrombus localization) and its interventional treatment (number, position, eluted drug, dimension and length of placed stent, possible use of drug eluting balloon or need for urgent coronary artery by-pass grafting) and pharmacological treatment (active principle of the second antiaggregant drug used and its loading dose, intravenous antiaggregant use), troponin T and CK-MB higher values during in-hospital period.
- In-hospital period complication of index ACS: in-hospital thrombotic complication (acute stent thrombosis and acute intra-stent restenosis), in-hospital bleeding complication (defined as a BARC index > 2), in-hospital arrhythmia and in-hospital death.
- Previous CV events with particular regards not only to previous ACS (STEMI, NSTEMI and unstable angina) but also to any previous coronary revascularization both as percutaneous intervention and as coronary artery by-pass grafting. Furthermore, also other localization of the atherosclerotic disease in the vascular tree will be considered as previous CV events following actual guidelines indications. This will be any previous stroke or transient ischemic attack (cerebral localization), any previous thromboendarterectomy or stent position at the carotid or lower limb level and any lower limb chronic (claudication) or acute events (ischemia, arterial occlusion and artery to artery embolization).
- Classic CV risk factors: hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, smoking, overweight and obesity with BMI calculation.
- Morphological and cardiac structural and functional variables evaluated through trans-toracic echocardiography: septal and posterior wall thickness, diastolic left ventricular diameter, ejection fraction, aortic root and ascending aorta dimension, aortic/mitral/tricuspid regurgitation or stenosis, left and right atrial volume, right ventricular basal diameter, TAPSE and PAPs, left ventricle diastolic function parameter.
- Carotid artery disease using Doppler ultrasound: number, localization and grade of stenosis of atherosclerotic plaque.
- Functional capacity at admission: defined through the meter walked at the 6-minute walking test.
- Hospital discharge biochemical data: glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and creatinine
- Admission therapies: B-blockers, antiaggregant (acetylsalicylic acid, clopidogrel, ticagrelor and prasugrel), anti-coagulation (warfarin or direct oral anticoagulants), lipid lowering therapies (statins, ezetimibe, PCSK9-inibhitors), anti-diabetic and anti-hypertensive medication.
- Admission physical examination: blood pressure and heart rate values.

> Laboratory methods: UA will be evaluated through enzymatic colorimetric method (uricase/perossidasis) while for LpA and calprotectin we will use immunoturbidimetric method. Interleukin-6 will be evaluated through sandwich immunologic assay and CRP through latex particle immunoturbidimetric method. Interleukin-18, tumor necrosis factor and osteoprotegerin will be evaluated with ELISA methods. Finally, multiple parallel sequencing will be used for genetic SNP.

Statistic plan

The planned sample size of 730 patients with ACS corresponds to the expected number of patients that will be enrolled by the three centers during the study period (18 months). This sample size is deemed to be suitable for the three specific aims of the study.

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

The first aim is to estimate the prevalence of patients with extreme CV risk. As already specified in the dedicated paragraph, expecting an observed proportion of patients with extreme CV risk around 10%, the variability of our estimate (semi-amplitude of the 95% confidence interval) would be small (around 2.2%). Even in the extreme case of an observed prevalence of 20%, this error would still remain smaller than 3%.

Aim 2 deals with the identification of risk factors for CV risk and extreme CV risk. The distribution of candidate markers will be compared between the 730 ACS patients and two control groups including respectively 1180 hypertensive patients and 765 healthy subjects. This numbers can be considered largely adequate considering, for instance, that a two-sided T test with 1% level of significance would reach a 90% power to detect a small difference (i.e. Cohen's $d=0.2$) in the mean of a possible marker in each pairwise comparison between groups.

Finally, for the purpose of building a predictive model for extreme CV risk (aim 3), as already specified in the dedicated paragraph, considering that we expect at least 10% events among 730 study subjects, it will be possible to include a fairly adequate number of covariates in the final model (up to 7 or 8), according to the ≤ 10 -events-per-variable rule.

In addition to the two primary models, a polygenic risk score for coronary artery disease will be calculated from all patients based on the weights for polygenic scoring by Mega et al.



The causal role in the development of extreme CV risk of novel significant biomarkers will be evaluated using two-sample Mendelian randomization. This will be carried out using existing, publicly available summary statistics of GWAS studies.

Statistical analysis

Descriptive statistics will be calculated as means (standard deviation) or median (first and third quartile) for continuous variables and as absolute frequencies and relative frequencies for categorical variables. Regarding the specific aim 1, the proportion of patients at extreme CV risk will be estimated and the 95% confidence interval according to Wilson score formula will be calculated.

For the specific aim 2 the distribution of all candidate CV risk markers will be described and compared among 3 groups (enrolled ACS patients vs hypertensive patients vs healthy subjects) and among 4 groups (ACS patients with extreme CV risk vs ACS patients without extreme CV risk vs other 2 groups). Markers will be considered as continuous variables and univariate association with disease groups will be performed using one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test for non-normally distributed markers. Post-hoc tests (i.e. Tukey's HSD test or Mann-Whitney test with Holm correction) will be performed for markers with a different distribution in ACS groups with respect to controls. For markers with established cut-off, the proportion of patients with higher (or lower) level will be compared using Chi-square test. The results of these analyses will guide the choice of candidate factors to be included as covariates in the final predictive model for extreme CV risk (aim 3). Multivariable logistic regression will be used to create two models to predict the probability of being at extreme CV risk: a \leq basic \leq model, including as covariates only clinical variables, and an \leq enhanced \leq model, including new biochemical potential CV markers on top of clinical variables. Variable selection will be performed using LASSO or Elastic Net penalization methods but also considering results of univariable logistic models as well as existing clinical knowledge. The association of each variable with the condition of extreme CV risk will be expressed as Odds Ratios (OR) with 95% confidence intervals. The functional form of continuous variables will be examined using splines and relevant interactions between variables will be tested. Both the \leq basic \leq and the \leq enhanced \leq model will be used to build a predictive score for the condition of extreme CV risk. Calibration and discrimination ability of both scores will be assessed using calibration plots and ROC curves, respectively. Further, the Area Under the Curve (AUC) index will be calculated on the original sample (training set) and after an internal validation procedure (10-fold cross-validation) to correct for the possible overfitting. Finally, the difference between the internally validated AUC of the two models will be used as a measure of the performance improvement provided by the new CV markers.

In addition, a polygenic risk score for extreme CV risk will be calculated from all patients based on the weights for polygenic scoring by Mega et al. After calculation of this score for each individual, a third model will be evaluated using the same metrics as the two primary models, but with the inclusion of the polygenic risk score as a variable in a third \leq phenotypic and genetic \leq model. Finally, the difference between the internally validated AUC of the \leq genetic \leq model and the \leq enhanced \leq model will be used as a measure of the performance improvement provided by polygenic risk scoring.

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

On identified novel biomarkers the causal role in the development of CAD will be evaluated using two-sample Mendelian randomization. This will be carried out using existing, publicly available summary statistics of GWAS studies. Significant markers for each of the exposures will be extracted from summary statistics (SNPs, corresponding coefficients, effect/non-effect alleles and effect allele frequencies). Information for all SNPs will be extracted from the largest available GWAS on the outcome. After harmonization and clumping of SNPs (linkage disequilibrium threshold 0.001) inverse-variance weighted MR will be conducted.

Timing of analysis data

Total study duration will be 2 years. The first 3 months after the grant approval will be used for ethical committee approval at the leading unit and then at the OU2 and 3. After being approved each center will start actively enrolling patients. The last three months will be used for checking of data consistencies and statistical analysis so enrollment period will last for 18 months. In the three hospitals involved into this grant proposal, nearly 1200 patients/year are hospitalized for an ACS (400 hospitalizations/year for every center). The referral rate to CR is about 50%. In fact, at the leading unit (Niguarda Hospital), about 200 patients that experienced an ACS undergo the ambulatory CR program every year. At the Cardiac Rehabilitation Unit of the Federico II University Hospital operating unit, about 100 patients that experienced an ACS undergo the inpatients CR program every year. Finally, at the S. Anna and S. Sebastiano Hospital, Caserta operating unit, about 300 patients that experienced an ACS undergo the ambulatory CR program every year.

Considering a retention rate of 90% (10% drop-out from rehabilitation program) and an enrolling proportion of 90% (due to inclusion and exclusion criteria), we expect to enroll about 486 patients/year. In the 18 months of enrollment period a total of about 730 recruited subjects.

No follow-up is planned for this study being it a cross-sectional analysis.



5.6 Expected outcomes

The expected outcomes of our study are related to the prevalence of extreme CV risk in ACS patients and the biochemical and genetic CV risk factor associated with this condition. More in deep expected outcomes will be:

- Find definitive data on the prevalence of extreme CV risk in ACS patients, enrolled in a CR program.
- Find important data regarding the prevalence of elevated LpA and hyperuricemia (two important emerging CV risk factors) comparing them with a group of hypertensive subjects and one of blood donor. The latest present the lowest CV risk and, likely, the lower prevalence of these risk factors, while the hypertensive subjects represent a group with an intermediate CV risk and is a group of subjects that need to be carefully observed in order to prevent their first ACS.
- Same data will be found also for inflammation in which the most important biomarkers found to be related to ACS recurrence at a literature review will be evaluated with the same comparison group previously stated.
- In the ACS subjects also genetic SNP on loci found to be associated with myocardial infarction will be analyzed. This is aimed to assess genetic predisposition to extreme CV risk with an established polygenic risk score. This will help to define its incremental benefit in helping predict early recurrent ischemic events.
- From the previous data through multivariate analysis we will derive two scores system that will help identifying patients at extreme CV risk. The first score will be based only on variables that are actually evaluated in clinical practice while the second one will also include the new biochemical risk factors. The first score will be of significance because it will not need any other assessment other than what is already done in clinical practice and will simplify the diagnosis of extreme CV risk in ACS patients. The second score will give physician the opportunity to increase the diagnostic capability for identification of extreme CV risk patients.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

From the statistical point of view, two problems could arise. The first regards the inclusion of a smaller sample than expected. This could be due to a slower flow of patients to the centers during the study period or to a smaller proportion of subjects meeting inclusion and exclusion criteria. The second issue, closely related, could be the occurrence of a lower-

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

than-expected prevalence of patients with extreme CV risk. This could be due to the high effectiveness of prevention programs currently implemented in the study centers.

Both these issues would lead to a lower absolute number of events that will be available for estimating the association between markers and the condition of extreme CV risk. A higher variability in the OR estimates would be obtained, thus limiting the possibility of including many covariates in the final regression model. However, we consider hardly possible that lack of data could occur in such a big amount to significantly impact study results. All our effort will be directed to avoid lack of data during the inclusion visit.

A potential limitation of using a polygenic risk score is genetic heterogeneity due to population stratification. Since the polygenic score which will be employed in this study was developed in a predominantly European ancestry population, it is envisaged that the potential impact of this will be minor. Potential effects from population stratification would reduce the predictivity of the polygenic risk score in our population, and therefore bias the results towards a smaller effect. It is important to note, however, that identification of poor performance of polygenic scores in external population would be a worthwhile finding, as it indicates a requirement to develop a specific polygenic score in our target population which is expected to be of predominantly Italian ancestry.

Finally, the mendelian randomization phase might be limited by instrument strength. Multiple of the novel biomarkers proposed in this study have not been studied extensively, and therefore GWAS estimating genetic variability in these biomarkers might be limited in power. This would risk biasing the results towards the null. Though nothing can be done to overcome this limitation, it is possible to quantify the instrument strength and resulting power of MR analyses through estimation of the F-statistic and post-hoc power calculations to provide a measure of the smallest effect size on the outcome, per unit increase in genetically-predicted exposure, that the analysis has 80% power to detect.

Another possible risk could be that not all the evaluated variables will correlate to extreme CV risk. However, the probability of having this problem is low due to the fact that these biochemical markers have been chosen among those that in previous studies have been found to be related to CV events recurrence. In particular, LpA evaluation is already indicated by guidelines (2019 European Society of Cardiology dyslipidemia guidelines) and trials are evaluating specific LpA reduction treatment in order to assess its efficacy in reducing CV events.

UA is also cited among the factor that should be evaluated in order to assess and reclassify CV risk (2018 European Society of Hypertension guidelines) and, also in this case, a trial is ongoing to assess if its reduction is able to determine a lowering in future CV events.

Finally, also inflammation evaluation is recommended by guidelines (2012 European Society of Cardiology guidelines on CV prevention) and its treatment with colchicine is also suggested in the same paper. In fact, this drug has demonstrated a substantial reduction in events recurrence in patients that experienced a previous ACS.

All this data together make the probability of absence of significant findings unlikely.



5.8 Significance and Innovation

Our results will be significant on many points:

- They will rise attention on extreme CV risk leading cardiologist (even more those working in CR) to better diagnose this condition and to carry out a more intensive treatment optimization that will leads to a reduction of future ACS recurrence.
- The results of multivariable analysis will be able to identify only the biochemical CV risk factors that strongly associated with extreme CV risk.
- The two different scores that will be obtained will help identify extreme CV risk subjects.

Innovative points of our study are:

- The new CV risk factors (LpA, UA and inflammation) will be inserted all together into the same model (differently from what has been done till now in literature where only one or two of them were analyzed at the same moment).
- Also genetic predisposition (mendelian randomization) data will be obtained together with biochemical one.
- We will create a score that add to routine data also the new variables analyzed.

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

5.9 Bibliography



- Rosenblit PD. Extreme Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Recognition. Curr Diab Rep. 2019 Jul 22;19(8):61.
- 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.
- Dyrbuž K, Gžsior M, Penson PE et al. Extreme cardiovascular risk-do we need a new risk category? Eur Heart J. 2022;43(19):1784-6.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010;31(23):2844-53.
- Zhu L, Zheng J, Gao B et al. The correlation between lipoprotein(a) elevations and the risk of recurrent cardiovascular events in CAD patients with different LDL-C levels. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):171.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
- Centola M, Maloberti A, Persampieri S, Sabatelli L, Ferrante G, Lucreziotti S, Morici N, Sacco A, Oliva F, Rebora P, Giannattasio C, Mafrici A, Carugo S. Impact of admission serum acid uric levels on in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome. Eur J Intern Med. 2020;82:62-67
- Rebora P, Centola M, Morici N, Sacco A, Occhino G, Oreglia J, Persampieri S, Sabatelli L, Ferrante G, Lucreziotti S, Carugo S, Valsecchi MG, Oliva F, Giannattasio C, Maloberti A. Uric acid associated with acute heart failure presentation in Acute Coronary Syndrome patients. Eur J Intern Med. 2022 May;99:30-37.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(1):5-115.
- Steen DL, Khan I, Andrade K et al. Event Rates and Risk Factors for Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in a Contemporary Post Acute Coronary Syndrome Population Representing 239,234 Patients During 2005 to 2018 in the United States. J Am Heart Assoc. 2022;11(9):e022198.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

- Timeline of the study is clearly described in the GANNT chart.
- Payable Milestones for months 12 and 24 are described in the following paragraph.
- Deliverables will be as follow:
 - > Abstract to be sent to congress and meeting with data from control group plasma sample analysis within the first 12 months.
 - > Research paper to be published with open access with data from control group plasma sample analysis within the first 12 months.
 - > Abstract to be sent to congress and meeting with final results within months 24.
 - > Research paper to be published with open access with final results within months 24.

Milestones 12 month

- Ethical approvement of OU1 (within months 2) and OU 2 and 3 (within months 3).
- First patient enrolment at OU1 (within months 3) and at OU2 and (within months 4).
- Hiring of De Vittori Paolo (OU1), Intravaia Rita Myriam (OU1) and Coletta Silvio (UO3).
- Biomarkers evaluation in the two control groups (hypertensives and blood donors) on already available plasma sample --> within months 6.
- Statistical analysis of control groups data --> within month 9.
- Congress presentation and open access paper publication of partial results obtained on control groups --> within months 12.

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Milestones 24 month

- Completion of ACS patients enrolment (within months 21).
- Evaluation of biomarkers (LpA, UA and inflammation) in the ACS group (within months 22).
- Evaluation of genetic SNP in the ACS group (within months 22).
- Hiring of Fucile (OU2) and of the addition laboratory technician (OU1).
- Completion of statistical analysis (within months 23).
- Congress presentation and open access paper publication of final results --> within months 24.

Gantt chart

GANNT.jpg

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

All the three OU already have all the facilities needed for the study procedures. Starting from the multidisciplinary CR program it is fully operative and well organized in the three hospitals. All the three OU presents a centrifuge and a -80°C freezer and so everything is needed to manage, prepare and store the blood and plasma samples.

The only instrument that will be acquired with the actual grant is an echocardiography in all the three OU. A contract will be done for a 3 years leasing for an ESA-OTE MyLab X9 echocardiographic system with the first two years paid with the present grant and the last one by each institution.

The REDCap electronic CRF system is already available at the OU1 without extra cost for the present grant proposal.

Regarding the biochemical laboratory of the Niguarda Hospital this is a fully equipped clinical chemistry and clinical biochemistry and molecular biology laboratory for about ... million analysis/year. There are high speed centrifuges, modular analyzers and a fully automated ELISA processing system.

The modular analyzers is composed of a core unit and a series of analytical modules

The core unit manages the transport of samples to each assigned analytical module

for clinical chemistry testing (tubidimetry, enzymatic) or immunochemistry testing (electrochemiluminescence).

The Genetics laboratory of Niguarda Hospital provides his technology and instruments for SNP analyses, including: an automated DNA purification system, fluorimeter and spectrophotometer for nucleic acid quantification and quality-check, thermocyclers and liquid handlers for DNA library preparation, a semiconductor-based next-generation sequencing (NGS) system for genotyping.

Subcontract

No subcontractor is needed for the fulfillment of the present proposal milestones and goals.



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

Secondary collaborator researchers are complementary and synergic with the principal ones for the success of the study.

Regarding the leading operating unit (Niguarda Hospital) one sonographer and a cardiologist will be hired. The sonographer will help doing echocardiography in all the subjects locally enrolled and so collecting variables very important to be inserted into the multivariable model. Furthermore, he will insert local data on eCRF and checking the data inserted from the other two centers.

The cardiologist will help in the clinical work of the CR founding patients that respect the inclusion and exclusion criteria for enrollment. All these two new researchers will be a fundamental part of the local team but also of all the studies through the organization of the periodical meeting of the three centers. Furthermore, they will be a decisive part of the dissemination program both at the general public levels and at the inter-academic and congress and meeting levels also using digital and social technologies.

The new researcher to be enrolled at the Cardiac rehabilitation unit, Federico II University Hospital is an experienced

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

physician with particular developed skills in cardiovascular disease prevention and ultrasound examination. Her role will be of particular importance for the defining the cardiovascular risk profile of each patient participant.

Regarding the S. Anna and S. Sebastiano Cardiology operating unit, the new researcher to be enrolled has special patient relationship skills that will serve in the enrollment phase. He has developed during the course of his work experience and training, skills regarding secondary prevention in particular in patients after ACS. His expertise in instrumental diagnostics will be useful in the follow-up of patients and his work in the project will be critical to the accuracy of data and management of all enrolled patients.

Conducting this project will offer to all our secondary collaborator researcher a unique opportunity to improve their independency and advance their career.

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

What is already known about this topic?

CV diseases are the leading cause of death worldwide ACS that represent the most frequent one. Despite significant improvement in secondary CV prevention strategy (blood pressure, dyslipidemia and diabetes mellitus risk factors therapies, longer period of dual antiplatelet therapy) some subjects will undergo further CV events after the index one. Those who present a second CV events within two years are actually defined as at extreme CV risk. In those subjects, further specific preventive strategies are under evaluation. Recently some new CV risk factors (UA, LpA and inflammation) associated to a higher risk of subsequent CV events have been described. However, to date, the prevalence of extreme CV risk patients is still under evaluation as well as the prevalence of newly described CV risk factors in secondary prevention patients. Even more, these data are scanty in patients at extreme CV risk. Finally, genetic predisposition of these new CV factor has been poorly evaluated.

Details on what is already known about this topic

LpA evaluation is already indicated by guidelines (2019 ESC dyslipidemia) and trials are evaluating specific treatment in order to assess its efficacy in lowering CV events.



UA is also cited among the factor that should be evaluated in order to reclassify CV risk (2018 ESH) and a trial is ongoing to assess if its reduction is able to determine a lowering in subsequent CV events. Finally, also inflammation assessment is recommended by guidelines (2012 ESC CV prevention) and its treatment with colchicine is suggested in the same paper. In fact, this drug has demonstrated a strong reduction in events recurrence in patients that experienced a previous ACS. CR program demonstrated to reduce CV mortality and events in ACS patients and is strongly recommended (class I-A) in these subjects. The CV events reduction is surely determined by the physical exercise itself but also because CR is the place where tailored preventive strategies are introduced to refine CV risk prevention.

What this research adds?

Our study will give definitive results on the prevalence of extreme CV risk in ACS patients. Furthermore, the aim 2 and 3 will lead us to individuate (among those described in the last years) the CV risk factor associated to an extreme CV risk. The results of multivariable analysis will identify only the biochemical markers that strongly associate with extreme CV risk. The strength of the results will be reinforced by the mendelian randomization analysis. From the multivariable analysis results, we will set up two different score that will help identify extreme CV risk subjects. The first one will be based only on variables that are actually evaluated in the clinical setting and it will be of significance because it will not need any other biochemical assessment other than what is already done. The second one will include also the new biochemical CV risk factors and will give physician the opportunity to increase the diagnostic capability for identification of extreme CV risk patients.

Details on what this research adds

Our data will raise attention on this risk category patients group leading cardiologist (even more those working in CR) to better diagnose this condition and to carry out a more intensive treatment optimization that will lead to a reduction of future

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

ACS recurrence.

Furthermore, we will individuate the new CV risk factor associated to an extreme CV risk.

So, our results will move the first steps to a better and simpler identification of extreme CV risk subjects. This will lead to intensify treatment in these subjects that will turn into a reduction of CV events in patients at extreme CV risk.

Our results open up to new prospects for the future. The two score will be tested in other ACS population, after the study completion, thanks to our national and international collaborator network in order to further confirm found results.

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



The identification of patients with a recent ACS that present an elevated risk to have a second CV events within two years (extreme CV risk) is important for the public health and clinical practice in order to correctly assigned intensive treatment. Our study will rise attention on this condition leading cardiologist (even more those who work in CR) to better diagnose this condition and to carry out a more intensive treatment optimization and so, to reduce the future recurrence of ACS. The two scores will give physician (and health system) the opportunity to increase the diagnostic capability of extreme CV risk. The biochemical factors confirmed from the multivariable model could leads to design specific therapies that could further reduce the recurrence of ACS. Correctly identifying and treating high risk patients will reduce the number of patients with severe disability and advanced heart failure consequent to recurrent ACS, reducing NHS expenditure.

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

A correct allocation of resource expenditure (both diagnostic tool, drug and interventional procedures) with a more intensive treatment of extreme CV risk subjects will lead to a reduction of cost for the NHS.

Treating intensively the patients that more probability will experienced a second CV events, will determine a direct cost reduction in term of rehospitalization and new revascularization. Also an indirect cost reduction (such as mortality, disability, loss of working day, needing for social support) is expected.

Finally, design of new drug will be possible particularly in the field of inflammation. In fact, inflammation is fundamental in the field of atherosclerosis in plaque formation but also, and more importantly, in their rupture that leads to the ACS. We will collaborate with national and international basic pharmacological laboratories and, after the first phases, with pharmacological company, to get the best results also in term of improvement of pharmacological therapies.

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

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 | 0,00 | -0,00 | not permitted | 0,00 |
| 2 Researchers' Contracts | 290.000,00 | 0,00 | 290.000,00 | 35,35 |
| 3a.1 Equipment (Leasing - | 198.000,00 | 0,00 | 198.000,00 | 24,14 |
| 3a.2 Equipment (buying) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3b Supplies | 219.000,00 | 0,00 | 219.000,00 | 26,70 |
| 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 | 16.600,00 | 0,00 | 16.600,00 | 2,02 |
| 8 Publication Costs | 25.000,00 | 0,00 | 25.000,00 | 3,05 |
| 9 Dissemination | 16.000,00 | 0,00 | 16.000,00 | 1,95 |
| 10 Overheads * | 53.662,00 | 0,00 | 53.662,00 | 6,54 |
| 11 Coordination Costs | 2.000,00 | 0,00 | 2.000,00 | 0,24 |
| Total | 820.262,00 | 0,00 | 820.262,00 | 100,00 |

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

Report the Co-Funding Contributor:

no co-funding in the project.

| Budget Justification | |
|---------------------------------|---|
| 1 Staff Salary | . |
| 2 Researchers' Contracts | 3 contracts for 2 physicians for 2 yrs (40.000 €/yr, 1 OU1 and 1 OU2) + 1 contract for 1 phisician for 1 yr (40.000 €/yr for OU2) + 1 contract for 1 sonographer for 2 yrs (30.000 €/yr for OU1) + 1 contract for 1 lab technician for 1 yr (30000 €/yr for OU1 |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 3 echocardioprahy Esa-Ote MyLab9 (1 for each OU) with leasing contract of 3 years of which the first two years paid with the present grant and the last one by each institution. |
| 3a.2 Equipment (buying) | . |



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-2022-12375980

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA

| | |
|------------------------------|---|
| 3b Supplies | Reagent laboratory kit for Lpa, UA, inflammation markers and genetic SNP + kit and samples shipment + consumables needed for performin blood sampling |
| 3c Model Costs | . |
| 4 Subcontracts | . |
| 5 Patient Costs | . |
| 6 IT Services and Data Bases | . |
| 7 Travels | Travels for reach meeting and congress where results will be presented and discussed |
| 8 Publication Costs | Cost for open-access publication in indexed journal |
| 9 Dissemination | Attendance to meeting and congress where results will be presented and discussed in order to promote the dissemination of the study |
| 10 Overheads | Administrative cost |
| 11 Coordination Costs | Meeting to coordinate this research |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Proposed total budget UO1 Institution: ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità) (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 | 170.000,00 | 0,00 | 170.000,00 | 50,44 |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 66.000,00 | 0,00 | 66.000,00 | 19,58 |
| 3a.2 Equipment (buying) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3b Supplies | 65.000,00 | 0,00 | 65.000,00 | 19,28 |
| 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 | 4.000,00 | 0,00 | 4.000,00 | 1,19 |
| 8 Publication Costs | 4.000,00 | 0,00 | 4.000,00 | 1,19 |
| 9 Dissemination | 4.000,00 | 0,00 | 4.000,00 | 1,19 |
| 10 Overheads | 22.050,00 | 0,00 | 22.050,00 | 6,54 |
| 11 Coordination Costs | 2.000,00 | 0,00 | 2.000,00 | 0,59 |
| Total | 337.050,00 | 0,00 | 337.050,00 | 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-2022-12375980



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA

Budget Justification

| | |
|---------------------------------|---|
| 1 Staff Salary | . |
| 2 Researchers' Contracts | 1 contracts for 1 physicians for 2 yrs (40.000 €/yr) + 1 contract for 1 sonographer for 2 yrs (30.000 €/yr) + 1 contract for 1 lab technician for 1 yr (30000 €/yr) |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 1 echocardiography Esa-Ote MyLab9 with leasing contract of 3 years of which the first two years paid with the present grant and the last one by our institution. |
| 3a.2 Equipment (buying) | . |
| 3b Supplies | Reagent laboratory kit for Lpa, UA, inflammation markers and genetic SNP + consumables needed for performing blood sampling |
| 3c Model Costs | . |
| 4 Subcontracts | . |
| 5 Patient Costs | . |
| 6 IT Services and Data Bases | . |
| 7 Travels | Travels to reach meeting and congress where results will be presented and discussed |
| 8 Publication Costs | Cost for open-access publication in indexed journal |
| 9 Dissemination | Attendance to meeting and congress where results will be presented and discussed in order to promote the dissemination of the study |
| 10 Overheads | Administrative cost |
| 11 Coordination Costs | Meeting to coordinate this research. |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Proposed total budget UO2 Institution: Federico II° University Hospital, Naples, Italy (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 | 40.000,00 | 0,00 | 40.000,00 | 18,16 |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 66.000,00 | 0,00 | 66.000,00 | 29,97 |
| 3a.2 Equipment (buying) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3b Supplies | 77.000,00 | 0,00 | 77.000,00 | 34,97 |
| 3c Model Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 Subcontracts | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 Patient Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 IT Services and Data Bases | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 Travels | 6.300,00 | 0,00 | 6.300,00 | 2,86 |
| 8 Publication Costs | 10.500,00 | 0,00 | 10.500,00 | 4,77 |
| 9 Dissemination | 6.000,00 | 0,00 | 6.000,00 | 2,72 |
| 10 Overheads | 14.406,00 | 0,00 | 14.406,00 | 6,54 |
| 11 Coordination Costs | not permitted | not permitted | not permitted | 0,00 |
| Total | 220.206,00 | 0,00 | 220.206,00 | 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-2022-12375980



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA



Budget Justification

| | |
|---------------------------------|--|
| 1 Staff Salary | . |
| 2 Researchers' Contracts | 1 contract for 1 phisician for 1 yr (40.000 €/yr) |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 1 echocardiogprahy Esa-Ote MyLab9 with leasing contract of 3 years of which the first two years paid with the present grant and the last one by our institution. |
| 3a.2 Equipment (buying) | . |
| 3b Supplies | Reagent laboratory kit for Lpa, UA, inflammation markers and genetic SNP + kit and samples shipment + consumables needed for performin blood sampling |
| 3c Model Costs | . |
| 4 Subcontracts | . |
| 5 Patient Costs | . |
| 6 IT Services and Data Bases | . |
| 7 Travels | Travels to reach meeting and congress where results will be presented and discussed |
| 8 Publication Costs | Cost for open-access publication in indexed journal |
| 9 Dissemination | Attendance to meeting and congress where results will be presented and discussed in order to promote the dissemination of the study |
| 10 Overheads | Administrative cost |
| 11 Coordination Costs | . |



| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Proposed total budget UO3 Institution: AORN S. Anna and S. Sebastiano, Caserta, Italy (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 | 30,42 |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 66.000,00 | 0,00 | 66.000,00 | 25,09 |
| 3a.2 Equipment (buying) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3b Supplies | 77.000,00 | 0,00 | 77.000,00 | 29,28 |
| 3c Model Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 Subcontracts | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 Patient Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 IT Services and Data Bases | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 Travels | 6.300,00 | 0,00 | 6.300,00 | 2,40 |
| 8 Publication Costs | 10.500,00 | 0,00 | 10.500,00 | 3,99 |
| 9 Dissemination | 6.000,00 | 0,00 | 6.000,00 | 2,28 |
| 10 Overheads | 17.206,00 | 0,00 | 17.206,00 | 6,54 |
| 11 Coordination Costs | not permitted | not permitted | not permitted | 0,00 |
| Total | 263.006,00 | 0,00 | 263.006,00 | 100,00 |

| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

| Budget Justification | |
|---------------------------------|--|
| 1 Staff Salary | . |
| 2 Researchers' Contracts | 1 contracts for 1 physicians for 2 yrs (40.000 €/yr) |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 1 echocardiography Esa-Ote MyLab9 with leasing contract of 3 years of which the first two years paid with the present grant and the last one by our institution. |
| 3a.2 Equipment (buying) | . |
| 3b Supplies | Reagent laboratory kit for Lpa, UA, inflammation markers and genetic SNP + kit and samples shipment + consumables needed for performin blood sampling |
| 3c Model Costs | . |
| 4 Subcontracts | . |
| 5 Patient Costs | . |
| 6 IT Services and Data Bases | . |
| 7 Travels | Travels to reach meeting and congress where results will be presented and discussed |
| 8 Publication Costs | Cost for open-access publication in indexed journal |
| 9 Dissemination | Attendance to meeting and congress where results will be presented and discussed in order to promote the dissemination of the study |
| 10 Overheads | Administrative cost |
| 11 Coordination Costs | . |



| | |
|--|--|
|  <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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

Principal Investigator Data

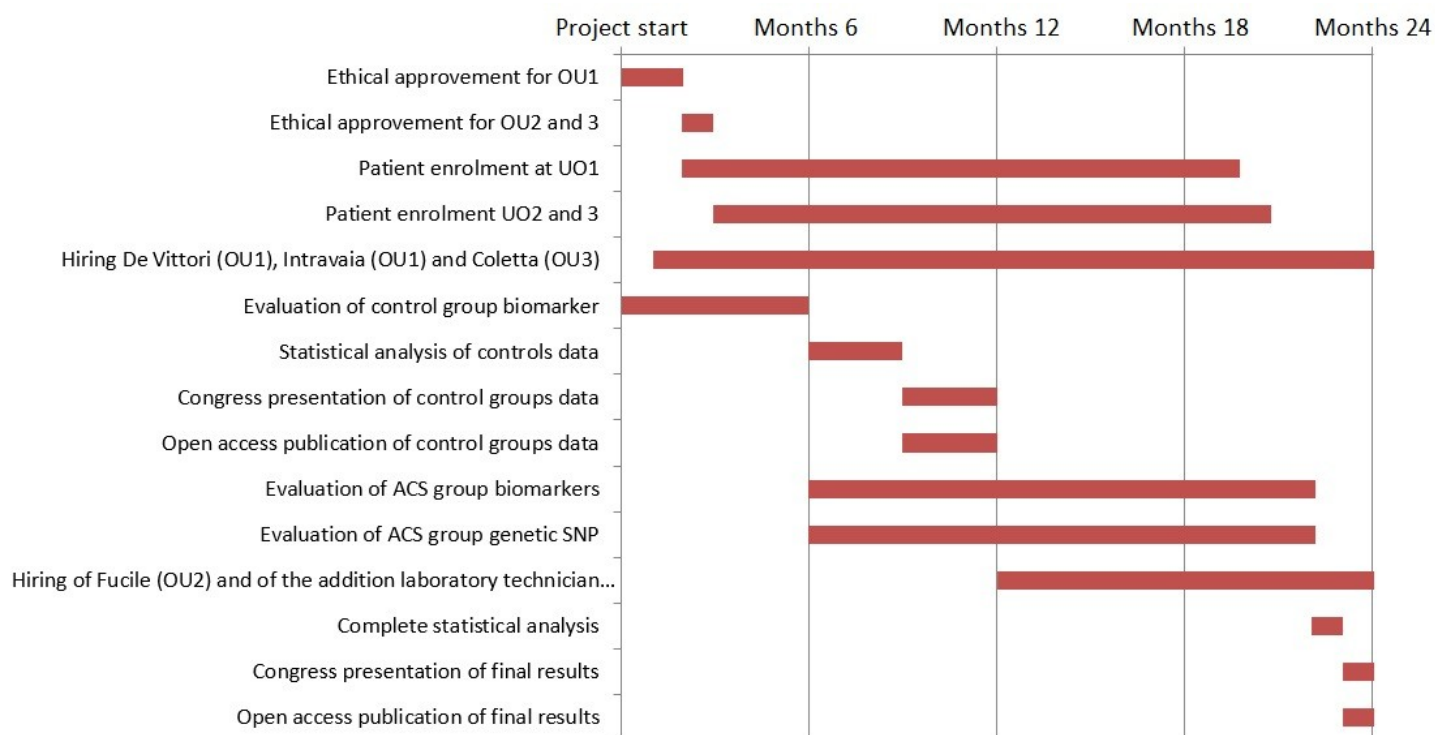
Cognome: GIANNATTASIO
 Nome: CRISTINA ANGELA ALBINA
 Genere: F
 Codice fiscale: GNNCST60M43F205S
 Documento: Carta d'identità, Numero: Av0273543
 Data di nascita: 03/08/1960
 Luogo di nascita: Milano
 Provincia di nascita: MI
 Indirizzo lavorativo: Asst niguarda , piazza ospedale maggiore 3
 Città: Milano
 CAP: 20100
 Provincia: MI
 Email: cristina.giannattasio@unimib.it
 Altra email: Cristina.Giannattasio@ospedaleniguarda.it
 Telefono: +393336358425
 Altro telefono: 3336358425
 Qualifica: Dott prof
 Struttura: Cardiologia IV, Diagnostica e Riabilitativa, Dipartimento De Gasperis
 Istituzione: ASST Niguarda
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:
 Nome istituzione SSN: Asst niguarda
 Tipo contratto: Professore Ordinario distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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.

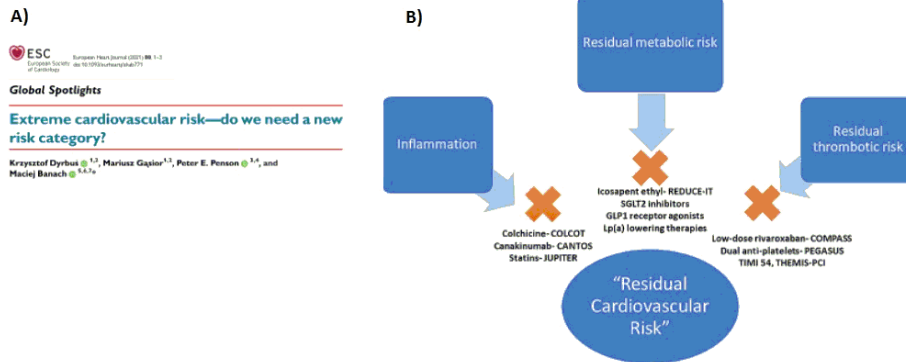
By submitting this proposal, I declare that no significant part or parts of it are recipient of any other public or private funding and that consequently there isn't any so-called double financing pursuant to art. 9 of Regulation (EU) 2021/241, i.e. that there is no duplication in the financing of the 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-2022-12375980 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e |
| Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità | Applicant/PI Coordinator: GIANNATTASIO CRISTINA ANGELA ALBINA |

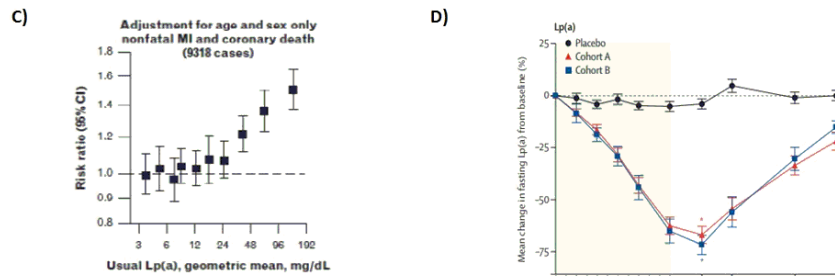
Project validation result



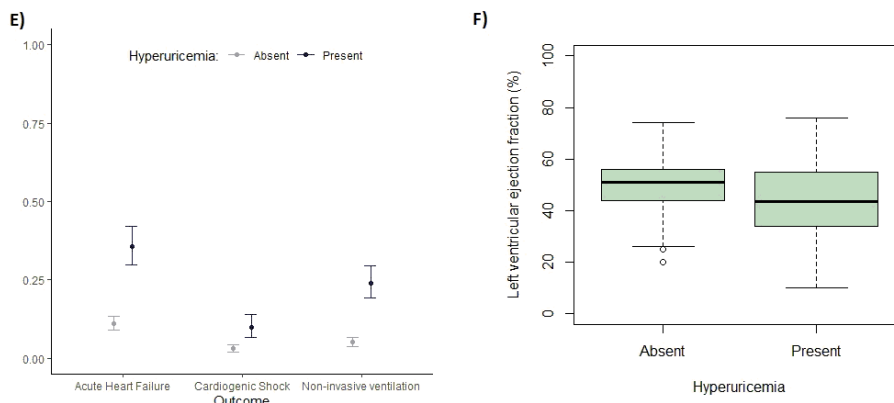
EXTREME CARDIOVASCULAR RISK



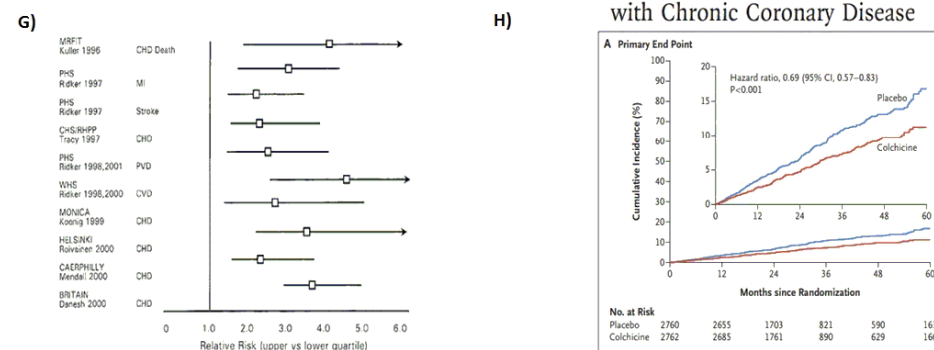
LIPOPROTEIN A



URIC ACID



INFLAMMATION



- A) the recently published consensus from the European Society of Cardiology that raise attention to the extreme cardiovascular risk and its definitio (European Heart Journal 2022 May 14; 43(19):1784-1786).
- B) a figure representing the possible target to be approached by new pharmacological therapies in order to reduce residual risk in acute coronary syndrome patients (Frontiers in Cardiovascular Medicine 2020 May 13; 7: 88).
- C) the increase cardiovascular risk determined by lipoprotein a (Lancet 2016; 388: 2239-2253).
- D) the reduction in lipoprotein a determined by the siRNA pelacarsen, actually under evaluation in the trial HORIZON (Lancet 2016; 388: 2239-2253).
- E) the relationship between hyperuricemia and in-hospital complication in acute coronary syndrome patients (paper from our group: European Journal of Internal Medicine 2020; 82: 62-67).
- F) the relationship between uric acid and ejection fraction (paper from our group: European Journal of Internal Medicine 2020; 82: 62-67).
- G) the increase in risk of cardiovascular events related to higher C-Reactive Protein levels (Circulation 2002; 105: 1135-1143).
- H) the benefit in the reduction of cardiovascular events determined by colchicine therapy (New England Journal of Medicine 2020; 381: 1838-1847).