

**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 **RAFFAELE BADOLATO**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Rare (MR)** con codice progetto **PNRR-MR1-2022-12376594**, dal titolo **Implementation of an Italian Network for advanced diagnosis and targeted treatment of Inborn errors of Immunity**;

**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 I° 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 **RAFFAELE BADOLATO** (codice fiscale **BDLRFL65P24C352X**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MR1-2022-12376594** dal titolo **Implementation of an Italian Network for advanced diagnosis and targeted treatment of Inborn errors of Immunity**

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. **RAFFAELE BADOLATO**, codice fiscale **BDLRFL65P24C352X**

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

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MR1-2022-12376594** dal titolo **Implementation of an Italian Network for advanced**

**diagnosis and targeted treatment of Inborn errors of Immunity**, 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 rappresentante 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 **900.000,00€** (Euro **novacentomila/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore/beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

#### **Art. 12 Proroga**

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di 6 mesi dalla data di scadenza originale, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore-beneficiario e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca.
2. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata solo dopo la presentazione della relazione di medio termine ovvero 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 - **RAFFAELE BADOLATO**, codice fiscale **BDLRFL65P24C352X**



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 1 - General information

<b>Project code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Project topic:</b> B2) Malattie rare: sviluppo di soluzioni trasversali che possano avere impatto su molteplici patologie in termini di ricerca e assistenza
<b>PI / Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE	<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	<b>Istitution that perform as UO for UO1:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

**Call section:** Malattie Rare

**Proposal title:** Implementation of an Italian Network for advanced diagnosis and targeted treatment of Inborn errors of Immunity

**Duration in months:** 24

**MDC primary:** Pediatria

**MDC secondary:** Ematologia e Immunologia

**Project Classification IRG:** Healthcare Delivery and Methodologies

**Project Classification SS:** Healthcare Delivery and Methodologies Small Business - - SBHD

**Project Keyword 1:** applications seek to understand and elaborate the broader socioenvironmental contexts in which health and health-related behavior are embedded and to examine the interaction of these socioenvironmental factors with the health and health-related behavior of individuals and populations are reviewed within dedicated special emphasis panels within the HOP IRG. The socioenvironmental factors studied may include social class, socioeconomic conditions, cultural factors and processes, institutions, social organization, social networks, neighborhood and regional characteristics, media, policies, social and family group membership, and racial and ethnic identity



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

**Project total financing request to the MOH:** € 900.000

**Free keywords:** Inborn errors of immunity, digital health, clinical registry, disease protocols, genetic

### Declarations

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

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE



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

Inborn Errors of Immunity (IEIs) represent a wide group of rare inherited conditions of the innate and/or adaptive immune system that are typically characterized by heterogeneous clinical phenotypes ranging from increased susceptibility to infections, to autoimmunity or autoinflammation, allergy and/or malignancies. More than 430 primary immunodeficiencies have been named and characterized at the moment among IEIs. Data collected within the Italian network for primary immunodeficiencies (IPINet) estimated a prevalence of 5.1 cases per 100.000 habitants. Avoiding diagnostic delay and ameliorating long-term management may improve both the morbidity and mortality of affected patients. The IPINet have developed a novel web-based second opinion system, the IEI-Virtual Consultation System (VCS) program, to enroll patients with immunological conditions for the early identification of complex, atypical, yet undiagnosed IEI disorders. In this context, the validation and the application of the Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiencies, that is based on the TRECs assay on dried blood spots, will offer an important opportunity for the early cure of patients suffering from life-threatening conditions. In recent years, the powerful advent of next generation sequencing technology had speeded up the definition of the genetic causes underlying IEIs especially with targeted gene panels. Currently, whole exome and whole genome are widely used in this field leading to diagnose previously unknown disorders. However, in order to avoid false positive diagnosis and to characterize novel identified defects, transcriptome analysis are required. Moreover, proteomics approach may identify biological biomarkers to be used in the diagnosis and follow-up of immunological conditions. Meanwhile, the phosphoproteomics can be used to analyze the phosphorylation of proteins of specific signaling pathways, to study the impact of altered phosphorylation pattern to the transduction of signal and the transcription of specific gene. Considering the emerging role of epigenetics, the analysis of DNA methylation and miRNA profiles may suggest a correlation with different clinical phenotypic expressivity. The project is built on the collaboration of four Italian Units that are experts in the field of primary immunodeficiencies. We will perform genomic analysis of enrolled patients as well as of patients deriving from newborn screening using a targeted panel or a whole genome approach, expanding the characterization of affected patients with immunological functional studies, study of somatic mutations, or epigenetics changing. The characterization of

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

molecular pathways may contribute to the identification of novel targeted therapeutic strategies to be offered to the affected patients coming from different Italian regions. The improvement in both the clinical and the genetic diagnostic processes for the early identification of IEs patients may be cost-effective and timesaving for the National Health System.



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

Yes

## 2 - Participants & contacts

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	03775110988	Dipartimento pediatrico	Coordination and supervision of the whole project and coordination of the newborn screening study for primary immunodeficiencies		X
2 - IRCCS Ospedale San Raffaele	07636600962	Unità Operativa di Immunoematologia Pediatrica	Validation of the newborn screening for SCID and CID		X
3 - Università Roma Tor Vergata	80213750583	Pediatria	Coordination of signaling studies of patients with an inborn error of immunity		
4 - Azienda ospedaliera Universitaria Federico II	06909360635	Pediatria	Coordination of the genetic studies of the patients with primary immunodeficiency	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Giliani Silvia Clara Serena	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	The Co-PI will supervise genomics and transcriptomic studies.
2 - PORTA FULVIO	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	He will cooperate for the application of the screening for the early diagnosis of SCID and CID.
3 - Aiuti Alessandro	IRCCS Ospedale San Raffaele	He will coordinate the validation of the newborn screening for SCID and CID.
4 - MOSCHESE VIVIANA	Università Roma Tor Vergata	She will coordinate the Visual Consultation System platform to identify and follow-up patients with inborn errors of immunity
5 - cancrini caterina	Università Roma Tor Vergata	She will coordinate the studies of signaling to characterize the molecular mechanisms underlying primary immunodeficiencies.
6 Under 40 - CIRILLO EMILIA	Azienda ospedaliera Universitaria Federico II	She will coordinate genomic studies in immunodeficient patients with a still undefined genetic diagnosis
7 Under 40 - BARZAGHI FEDERICA	IRCCS Ospedale San Raffaele	She will contribute to the application and validation of the TRECs for the SCID/CID newborn screening.

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Giliani Silvia Clara Serena	X			05/08/1965	F
2 - PORTA FULVIO				10/01/1959	M
3 - Aiuti Alessandro				12/05/1966	M
4 - MOSCHESE VIVIANA				01/07/1960	F
5 - cancrini caterina				02/03/1967	F
6 Under 40 - CIRILLO EMILIA				17/10/1983	F
7 Under 40 - BARZAGHI FEDERICA				17/08/1984	F

**Responsible who requests CE authorization:** BADOLATO RAFFAELE

#### 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 - Romano Roberta	Azienda ospedaliera Universitaria Federico II	07/02/1991	F	She will collaborate at the Visual Consultation System-platform for the genetic and epigenetic studies of patients with IELs.	MD	PhD student Dipartiment of Translational Medical Sciencies Federico II University of Naples
1 - Toriello Elisabetta	Azienda ospedaliera Universitaria Federico II	17/11/1987	F	She will perform genetic analysis for the study of patients with IELs.	PhD	PhD student Dipartiment of Translational Medical Sciencies Federico II University of Naples

## 2.1 Administrative data of participating



### Operative Unit Number 1:

**Address:** Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia  
P.le Spedali Civili, 1  
25123, Brescia, Italy  
**PEC:** protocollo.spedalicivilibrescia@legalmail.it

### Operative Unit Number 2:

**Address:** Unità Operativa Immunoematologia Pediatrica  
IRCCS San Raffaele  
Via Olgettina, 60  
20132, Milano, Italy  
**PEC:** direzione.sanitaria@hsr.postecert.it



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

### Operative Unit Number 3:

**Address:** Department of Systems Medicine  
Tor Vergata University of Rome  
Via Montpellier, 1  
00133, Rome, Italy

**PEC:** direzione.generale@pec.torvergata.it

### Operative Unit Number 4:



**Address:** Immunologia Pediatrica  
DAI Materno Infantile  
AOU Federico II  
Via S Pansini, 5  
80131, Naples, Italy

**PEC:** aou.protocollo@pec.it

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

**Address:** N/A

**PEC:** N/A

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 2.2 Principal Investigator (PI) Profile

**Last Name:** BADOLATO

**First Name:** RAFFAELE

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** Principal investigator

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 24/09/1965

**Place of Birth:** Catanzaro

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

**Scopus Author Id:** 7003401816

**ORCID ID:** 0000-0001-7375-5410

**RESEARCH ID:** A-8081-2010

*Contact address*

**Current organisation name:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento pediatrico

**Street:** P.le Spedale civili 1

**Postcode / Cedex:** 25123

**Town:** Brescia

**Phone:** +393476901511

**Phone 2:**



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Udine, Italy	PhD	Ph.D. in "Cellular and Molecular Diagnosis and Treatment"	1995	1999
University "Federico II", Naples, Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization in Pediatrics "Magna cum laude"	1989	1992
University "Federico II", Naples, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Doctor degree "Magna cum Laude"	1983	1989

### Personal Statement:

Raffaele Badolato is Chair of Pediatrics at ASST Spedali civili and Professor of Pediatrics at the University of Brescia (Italy). He is a Pediatric immunologist with a special expertise in the field of Primary immunodeficiencies.

He has received Fellowships from AIRC and Telethon and research grants from Telethon, Italian Health Ministry, EU 7th program and Italian, MIUR, and eRare. He is member of numerous Societies, including the European Society of Immunodeficiency, the Society of Leukocyte Biology, the Italian Society of Pediatrics, the Italian Society for Pediatric Research. He serves as Chair of Frontiers of Pediatric Immunology, and is member of the Editorial board of Pediatric allergy and immunology and of Journal of leukocyte Biology.

### Positions and honors

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Spedali civili - University of Brescia	Division of Pediatrics	Brescia, Italia	Chair of Pediatrics	2021	2022
University of Brescia	Faculty of Medicine	Brescia, Italy	Full Professor of Pediatrics	2017	2022
University of Brescia	Faculty of Medicine	Brescia, Italy	Associate Professor of Paediatrics	2006	2016
University of Brescia	Pediatric immunology Unit	Brescia, Italy	Assistant Professor of Paediatrics	2000	2005
ASST Spedali civili	Pediatric unit	Brescia, Italy	Attending physician	1997	2000
National Cancer Institute (NCI-FCRDC)	Laboratory of Molecular Immunoregulation, Dr. J. J. Oppenheim	Frederick, MD, USA	Research Associate	1993	1994

#### Other awards and honors

He has received Fellowships from AIRC and Telethon and research grants from Telethon , Italian Health Ministry, EU 7th program and Italian, MIUR, and eRare.

Journal of Translational Medicine Bedside to Bench Award, 5000 € (2010).

He has Authored more than 200 papers on peer review Journals. He has given important contribution to the field of Inborn Error of Immunity by identification of novel conditions and providing evidence for the pathogenesis of other diseases.

#### Other CV informations

##### PROFESSIONAL FIELD

Pediatrics, Pediatric immunology, cystic fibrosis, infectious diseases and hematology

##### CURRENT POSITION

Nov 2021 to date: Chair of pediatrics, ASST Spedali civili, Brescia, Italy

Nov 2017 to date: Chairman Post-graduate School of Pediatrics, University of Brescia

Nov 2017 to date: Full Professor of Pediatrics at the Department of Experimental and Clinical sciences, University of Brescia, Brescia, Italy;



##### ACADEMIC ACHIEVEMENTS

2017 Full Professor of Pediatrics

2006-2016 Associate Professor of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of Brescia, Brescia, Italy

2000-2006: Assistant Professor of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of Brescia



1997-2000: Attending physician, Division of Pediatrics, Spedali Civili, Brescia, Italy.

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Cerebellar involvement in warts Hypogammaglobulinemia immunodeficiency myelokathexis patients: Neuroimaging and clinical findings	Article	NOT_FO UND	14	2019	10.1186/s13023-019-1030-8	30819232	3	L
Autosomal-dominant hyper-IgE syndrome is associated with appearance of infections early in life and/or neonatal rash: Evidence from the Italian cohort of 61 patients with elevated IgE	Article	2072-2075.e4	7	2019	10.1016/j.jaip.2019.02.012	30797078	4	L
Disseminated Mycobacterium genavense infection after immunosuppressive therapy shows underlying new composite heterozygous mutations of ?1 subunit of IL-12 receptor gene	Letter with Data	607-610	131	2013	10.1016/j.jaci.2012.05.041	22818764	6	L
Multisystem autoimmune disease caused by increased STAT3 phosphorylation and dysregulated gene expression	Article	e322-e325	104	2019	10.3324/haematol.2018.202374	31073074	6	L
Prevalence of Immunological Defects in a Cohort of 97 Rubinstein¿Taybi Syndrome Patients	Article	851-860	40	2020	10.1007/s10875-020-00808-4	32594341	7	L
Expansion of CCR4+ activated T cells is associated with memory B cell reduction in DOCK8-deficient patients	Article	164-170	152	2014	10.1016/j.clim.2014.03.008	24674883	8	L
Atypical presentation of autoimmune lymphoproliferative syndrome due to CASP10 mutation	Article	22-24	177	2016	10.1016/j.imlet.2016.07.001	27378136	8	L
Long term outcome of eight patients with type 1 Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD-1): Not only infections, but high risk of autoimmune complications	Article	75-80	191	2018	10.1016/j.clim.2018.03.005	29548898	9	L
Reduction of CRKL expression in patients with partial DiGeorge syndrome is associated with impairment of T-cell functions	Article	229-240.e3	138	2016	10.1016/j.jaci.2015.10.051	26875746	10	L
Impairment of dendritic cell functions in patients with adaptor protein-3 complex deficiency	Article	3382-3386	127	2016	10.1182/blood-2015-06-650689	27207797	10	L
Combined DOCK8 and CLEC7A mutations causing immunodeficiency in 3 brothers with diarrhea, eczema, and infections	Letter with Data	NOT_FO UND	131	2013	10.1016/j.jaci.2012.10.062	23374272	12	L
Primary immunodeficiencies appearing as combined lymphopenia, neutropenia, and monocytopenia	Review	222-225	161	2014	10.1016/j.imlet.2013.11.018	24316408	13	L
Long-Term Outcome of WHIM Syndrome in 18 Patients: High Risk of Lung Disease and HPV-Related Malignancies	Article	1568-1577	7	2019	10.1016/j.jaip.2019.01.045	30716504	15	L
How I treat warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome	Review	2491-2498	130	2017	10.1182/blood-2017-02-708552	29066537	19	F
Signal transducer and activator of transcription gain-of-function primary immunodeficiency/immunodysregulation disorders	Review	711-717	29	2017	10.1097/MOP.0000000000000551	28914637	20	L





 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594		<b>Call section:</b> Malattie Rare	
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Defects of leukocyte migration in primary immunodeficiencies	Review	1436-1440	43	2013	10.1002/eji.201243155	23630104	19	L
Clinical heterogeneity of dominant chronic mucocutaneous candidiasis disease: Presenting as treatment-resistant candidiasis and chronic lung disease	Article	1-9	164	2016	10.1016/j.clim.2015.12.010	26732859	19	L
Impaired natural killer cell functions in patients with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutations	Article	553-564.e4	140	2017	10.1016/j.jaci.2016.10.051	28069426	29	L
STAT mutations as program switchers: Turning primary immunodeficiencies into autoimmune diseases	Review	29-38	101	2017	10.1189/jlb.5RI0516-237RR	27803128	37	L
Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover	Article	565-569	31	2020	10.1111/pai.13263	32319118	165	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.**	
Clinical and Laboratory Features of 184 Italian Pediatric Patients Affected with Selective IgA Deficiency (SIgAD): a Longitudinal Single-Center Study	Article	470-475	39	2019	10.1007/s10875-019-00647-y	31129864	14	
Novel biallelic TRNT1 mutations resulting in sideroblastic anemia, combined B and T cell defects, hypogammaglobulinemia, recurrent infections, hypertrophic cardiomyopathy and developmental delay	Article	20-22	188	2018	10.1016/j.clim.2017.11.008	29170023	15	
Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET)	Article	3541-3554	36	2018	10.1016/j.vaccine.2018.01.061	29426658	18	
Clinical, immunological, and molecular features of typical and atypical severe combined immunodeficiency: Report of the italian primary immunodeficiency network	Article	NOT_FO UND	10	2019	10.3389/fimmu.2019.01908	31456805	20	
Occurrence of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in Hermansky-Pudlak type 2 syndrome is associated to natural killer and natural killer T cell defects	Article	NOT_FO UND	8	2013	10.1371/journal.pone.0080131	24302998	22	
Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality	Article	429-437	146	2020	10.1016/j.jaci.2020.03.001	32169379	32	
The CXCR4 mutations in WHIM syndrome impair the stability of the T-cell immunologic synapse	Article	666-673	122	2013	10.1182/blood-2012-10-461830	23794067	37	
Metagenomic discovery of 83 new human papillomavirus types in patients with immunodeficiency	Article	NOT_FO UND	3	2018	10.1128/mSphereDirect.00645-18	30541782	41	

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Bruton tyrosine kinase mediates TLR9-dependent human dendritic cell activation	Article	NOT_FO UND	133	2014	10.1016/j.jaci.2013.12.1085	24612681	44
Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study	Article	520-531	147	2021	10.1016/j.jaci.2020.09.010	32980424	114

\*\* Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Telethon	Università degli Studi di Brescia	2007	From Foxp3 mutation to IPEX: genotype, phenotype, pathogenetic mechanisms and therapeutic options (GGP07241 )	Collaborator	71.000,00	<a href="https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/progetti-finanziati/">https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/progetti-finanziati/</a>
Ministero dell'Università e Ricerca	Università degli studi di Brescia	2008	Difetti dell'omeostasi linfocitaria come causa di malattie cutanee in corso di immunodeficienza primitiva	Collaborator	41.000,00	<a href="https://prin.mur.gov.it/">https://prin.mur.gov.it/</a>
Unione Europea FP7	Università degli Studi di Brescia	2008	Treatment and survival of haemophagocytic syndromes in children: CureHLH FP7-HEALTH-2007	Collaborator	346.200,00	<a href="https://cordis.europa.eu/programme/id/FP7">https://cordis.europa.eu/programme/id/FP7</a>
CARIPLO	Università degli Studi di Brescia	2009	Ricerca Scientifica in ambito biomedico: The Role and mechanism of function of CXCR4 in the adaptive response related pathology of WHIM syndrome patients	Collaborator	50.000,00	<a href="https://www.fondazionecariplo.it/en/grants/grants.html">https://www.fondazionecariplo.it/en/grants/grants.html</a>
Telethon	Università degli Studi di Brescia	2010	Understanding the WHIM syndrome : new roles for CXCR4 activation.	Collaborator	11.000,00	<a href="https://www.telethon.it/en/what-we-do/research/projects-funded">https://www.telethon.it/en/what-we-do/research/projects-funded</a>
Ministero dell'Università e Ricerca	Università degli Studi di Brescia	2011	Meccanismi patogenetici della dermatite atopica e delle manifestazioni cutanee in corso di immunodeficienze primitive	Collaborator	77.857,00	<a href="https://prin.mur.gov.it/">https://prin.mur.gov.it/</a>
eRARE	Università degli Studi di Brescia	2012	Pathological basis and Development of therapeutic molecules (WHIM-Thernet)	Collaborator	47.000,00	<a href="https://www.ea-learn.eu/network-information/networks/e-rare">https://www.ea-learn.eu/network-information/networks/e-rare</a>
Ministero della salute	ASST Spedali civili, Brescia	2016	Genetic and immunological study of children with Crohn's disease receiving thalidomide treatment	Coordinator	348.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp">https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp</a>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute	Università degli Studi di Brescia ASST Spedali civili Brescia	2018	From allergic and autoimmune diseases to immune-dysregulated disorders: clinical, immunological, genetic characterization and proposal of diagnostic and therapeutic protocols (RF-2016-02362384 )	Collaborator	148.500,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp">https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp</a>
Regione Lombardia, Fondazione CARIPLO	University of Brescia	2020	Joint artificial intelligence and protein structure modelling to guide large-scale screenings for anti-SARS-Cov2 neutralizing antibodies <sub>1</sub> (CORONAI <sub>1</sub> D)	Collaborator	60.000,00	<a href="https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioAvviso/servizi-e-informazioni/enti-e-operatori/ricerca-e-innovazione/covid-19-progetti-ricerca/covid-19-progetti-ricerca">https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioAvviso/servizi-e-informazioni/enti-e-operatori/ricerca-e-innovazione/covid-19-progetti-ricerca/covid-19-progetti-ricerca</a>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 2.3 CO-PI Profile

**Last Name:** Giliani

**First Name:** Silvia Clara Serena

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** The Co-PI will supervise genomics and transcriptomic studies.

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Place of Birth:** Brescia

**Date of birth:** 05/08/1965

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

**Scopus Author Id:**35309934800

**ORCID ID:**0000-0001-8137-4642

**RESEARCH ID:**AAX-8843-2020

*Contact address*

**Current organisation name:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento pediatrico

**Street:** Laboratorio Nocivelli c/o Spedali Civili

**Postcode / Cedex:** 25123

**Town:** Brescia

**Phone:**+393393757580



**Phone 2:** 3393757580

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia	Specialization / Specializzazione	Specialty in Biochemistry and Clinical chemistry cum laude	1999	2003
University of Brescia	PhD	PhD in Cellular and Molecular Biotechnologies applied to Biomedical Sciences in Brescia	1994	1997
Università degli Studi di Pavia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree in Biology and genetics	1984	1988

### Personal Statement:

SG has a long experience in the field of IEI demonstrated by over 170 peer-reviewed related publication. She contributed to gene discovery and molecular and functional characterization in many IEI while running the clinical diagnostic Genetics Unit of the Local Hospital. She has experience in genetics and functional tests IEI related and in in vitro modeling using Inducible pluripotent stem cells (iPSCs) and gene editing. Her experience in NGS analysis and variant interpretation and the repository of IEI biological samples since 1995 will be crucial in the multidisciplinary integrated approach this project is proposing.

### Positions and honors

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
NIH	Clinical Gene Therapy Branch	Bethesda (USA)	Visiting Scientist	1993	1994
Harvard Medical School	Immunology	Boston (USA)	Consultant	2006	2011
ASST-Spedali Civili, Brescia	Laboratory Department	Brescia, Italy	Cytogenetic and clinical genetics Unit Head	2007	2022
University of Brescia	Department of mother and child health	Brescia, Italy	Assistant Professor in Pediatrics	1999	2014
University of Brescia	Department of Molecular and translational medicine	Brescia (ITALY)	Associate Professor in Laboratory Medicine	2014	2022

## Other awards and honors

1989 Adriano Buzzati Traverso Fellowship Prize for studies on Trichothiodystrophy patients genetic characterization  
1991 EULO fellowship  $\zeta$  for studies on genomic characterization of the CD40LG gene  
1993 Dulbecco Prize - Fondazione Camillo Golgi  $\zeta$  for studies on gene therapy for CD40LG correction  
1999 Italian Society for Hypertension - Prize for studies on SNP  $\zeta$ s related to hypertension  
European Society for Immunodeficiencies since 1994  
Italian Society of Human genetics since 2000



## Other CV informations

From 1999 to 2014 Assistant Professor of Pediatrics, University of Brescia, Italy.  
From 2015 Associate Professor in Laboratory Medicine, University of Brescia.  
National Abilitation in Medical Genetics, Pathology and Laboratory Medicine.  
Research experience: Human Genetics Laboratory, Pavia - National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI) and Clinical Gene Therapy Branch, National Centre for Human Genome Research (NCHGR)  $\zeta$  Harvard Medical School, Division of Immunology, Boston  $\zeta$  Cytogenetic and clinical Genetics Unit, University Hospital, Brescia (Head since 2007).  
Authors of over 170 peer-reviewed publication in the field of immunodeficiencies gene characterization.

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Eye model for floaters $\zeta$ studies: production of 3D printed scaffolds	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1007/s40964-022-00288-5	NOT_FOUND	0	L
Establishment of three Joubert syndrome-derived induced pluripotent stem cell (iPSC) lines harbouring compound heterozygous mutations in CC2D2A gene	Article	NOT_FOUND	54	2021	10.1016/j.scr.2021.102430	34182252	0	L
Generation of induced pluripotent stem cell (iPSC) lines from a Joubert syndrome patient with compound heterozygous mutations in C5orf42 gene	Article	NOT_FOUND	49	2020	10.1016/j.scr.2020.102007	33010677	0	L





 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594		<b>Call section:</b> Malattie Rare	
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Human inborn errors of immunity caused by defects of receptor and proteins of cellular membrane	Article	393-407	72	2020	10.23736/S0026-4946.20.06000-4	32960006	1	L
Generation of 3 clones of induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a patient affected by Crohn's disease	Article	NOT_FO UND	40	2019	10.1016/j.scr.2019.101548	31536868	2	L
Generation of induced Pluripotent Stem Cells (UNIBSi008-A, UNIBSi008-B, UNIBSi008-C) from an Ataxia-Telangiectasia (AT) patient carrying a novel homozygous deletion in ATM gene	Article	NOT_FO UND	41	2019	10.1016/j.scr.2019.101596	31669783	3	L
Generation of three isogenic induced Pluripotent Stem Cell lines (iPSCs) from fibroblasts of a patient with Aicardi Goutières Syndrome carrying a c.2471G>A dominant mutation in IFIH1 gene	Article	NOT_FO UND	41	2019	10.1016/j.scr.2019.101623	31698194	3	L
Generation of induced pluripotent stem cells (iPSCs) from patient with Cri du Chat Syndrome	Article	NOT_FO UND	35	2019	10.1016/j.scr.2019.101393	30711802	3	L
Establishment of three iPSC lines from fibroblasts of a patient with Aicardi Goutières syndrome mutated in RNaseH2B	Article	NOT_FO UND	41	2019	10.1016/j.scr.2019.101620	31678772	5	L
Generation of 3 clones of induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a patient affected by Autosomal Recessive Osteopetrosis due to mutations in TCIRG1 gene.	Article	NOT_FO UND	42	2020	10.1016/j.scr.2019.101660	31794943	5	L
Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias	Article	NOT_FO UND	132	2013	10.1016/j.jaci.2013.06.013	23830146	96	F
Generation of three iPSC lines from fibroblasts of a patient with Aicardi Goutières Syndrome mutated in TREX1	Article	NOT_FO UND	41	2019	10.1016/j.scr.2019.101580	31644995	7	L
A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP	Article	29-34	209	2012	10.1084/jem.20110896	22231303	116	C



\* 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
NIH-Research Program project P01	Università degli Studi di Brescia	2008	Signaling and cytoskeletal organization in blood cells (Geha P.D.); project 3 subcontractor: Role of WASP and N-WASP in B cell maturation, homing and function	Collaborator	150.000,00	<a href="https://www.nih.gov/grants-funding">https://www.nih.gov/grants-funding</a>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
CARIPLO	Università degli Studi di Brescia	2014	Processing of RNA:DNA hybrid molecules by RNaseH in the pathogenesis of the Aicardi-Goutieres syndrome and other autoimmune diseases. (2013-0798)	Coordinator	110.000,00	<a href="https://www.fondazionecariplo.it/it/news/ricerca/il-2022-iniziativa-con-37-nuovi-progetti-di-ricerca-scientifica.html">https://www.fondazionecariplo.it/it/news/ricerca/il-2022-iniziativa-con-37-nuovi-progetti-di-ricerca-scientifica.html</a>
Progetto Ricerca Finalizzata- Italian Ministry of Health	Università degli Studi di Brescia	2013	Induced pluripotent stem cell (iPSC) technology in osteoimmunology: correcting the bone and immune defects of osteopetrosis	Coordinator	135.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&amp;id=283">https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&amp;id=283</a>
PRIN 2006, Grant of the Italian Ministry of Research	Università degli Studi di Brescia	2007	Development and validation, 'in vitro' and 'in vivo', of novel methods for gene transfer into human haemolymphopoietic cells suitable for the correction of primary immunodeficiencies: Wiskott-Aldrich syndrome as a model. Prot 2006062110	Collaborator	142.900,00	<a href="https://prin.mur.gov.it/">https://prin.mur.gov.it/</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 2.3 Research Collaborators n. 2

**Last Name:** PORTA  
**First Name:** FULVIO

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** He will cooperate for the application of the screening for the early diagnosis of SCID and CID.

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Nationality:** italiana

**Place of Birth:** sondrio

**Date of birth:** 10/01/1959

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 41.0

**Scopus Author Id:**7004516043

**ORCID ID:**0000-0002-9324-8288

**RESEARCH ID:**None

*Contact address*

**Current organisation name:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento pediatrico

**Street:** spedali civili1 25124

**Postcode / Cedex:** 25124

**Town:** Brescia

**Phone:**00393394730862



**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Pavia	Specialization / Specializzazione	Ematologia	1987	1991
Università degli studi di Pavia	Specialization / Specializzazione	Specializzazione in Pediatria	1983	1987
Università degli Studi di Pavia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Facoltà di Medicina e chirurgia	1977	1983

### Personal Statement:

Most relevant expertise in the diagnosis and therapy of Severe forms of primary immunodeficiencies. These conditions can lead to death in the first years of life if undiagnosed and untreated. The diagnostic challenge has become particularly difficult since now the number of primary immunodeficiencies recognized has increased consistently. All cellular subsets can be affected, while the mild forms can be treated with conservative treatments such as antibiotics, anti micotics or immunomodulating drugs, severe forms require a more invasive approach such as haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The results of HSCT recently are very encouraging both if the patient has or do not have a HLA matched donor.

### Positions and honors

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Spedali civili	Pediatric Onconhaematology and Bone Marrow transplantation Unit	Brescia, Italy	Chair of Pediatric Onconhaematology and Bone Marrow transplantation Unit	1900	2022
Policlinico S.Matteo	Pediatric Onco-haematology and Bone Marrow transplantation	Pavia, Italia	Head of the Unit	1985	1990
Royal Marsden Hospital	Bud Flanagan Unit	London, UK	Bone Marrow transplantation Unit coordinator	1984	1985

#### Other awards and honors

Secretary for the Inborn Errors Working Party EBMT 2006-2012



President of the Italian Association of Pediatric Haematology and Oncology (AIEOP) 2010-2012

International BMT Expert, Aster CMI Hospital, Bangalore, India 2018-2020

International BMT Expert, Burjeel Medical City, Abu Dhabi 2022-2024

Member of the Italian Foundation of Pediatric Haematology and Oncology 2022-2025

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

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 2.4 Research Collaborators n. 3

<b>Last Name:</b> Aiuti <b>First Name:</b> Alessandro	<b>Last name at birth:</b> <b>Gender:</b> M
<b>Title:</b> He will coordinate the validation of the newborn screening for SCID and CID. <b>Nationality:</b> Italiana <b>Date of birth:</b> 12/05/1966 <b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 52.0 <b>Scopus Author Id:</b> 7004225000 <b>ORCID ID:</b> 0000-0002-5398-1717 <b>RESEARCH ID:</b> K-3918-2016	<b>Country of residence:</b> ITALY <b>Country of Birth:</b> ITALY <b>Place of Birth:</b> Roma

**Contact address**

---

**Current organisation name:** IRCCS Ospedale San Raffaele  
**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Unità Operativa di Immunoematologia Pediatrica  
**Street:** Via Olgettina 60  
**Postcode / Cedex:** 20132      **Town:** Milano  
**Phone:** +393470926831      **Phone 2:**



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
School of Medicine, University of Milan	Specialization / Specializzazione	Hematology	1991	1998
School of Medicine, University of Rome "La Sapienza"	PhD	Phd in Molecular and cell Biology	1992	1996
School of Medicine, University of Rome "La Sapienza"	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical doctor	1984	1990

**Personal Statement:**

Prof. Aiuti has a long-standing experience in studying the genetics, pathogenesis and natural history of primary immunodeficiencies and developing innovative treatments, including gene therapies for PID. He will coordinate the San Raffaele Unit activities with specific regards to advanced genomics for PID patients, patients' clinical and immunological characterization and data collection, selection of a control group population of SCID patients for implementing TREC-based newborn screening. He will also be responsible for the interaction with IPINET and the other network Units.

**Positions and honors**



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
SR-Tiget, San Raffaele Scientific Institute	SR-Tiget	Milan, Italy	Deputy Director	2017	2022
Vita-Salute San Raffaele University	School of Medicine	Milano, Italy	Full Professor of Pediatrics	2016	2022
IRCCS San Raffaele Hospital	Pediatric Immunohematology Unit	Milano, Italy	Chief of Clinic, Pediatric Immunohematology Unit	2014	2022
San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	Clinical research unit	Milano, Italy	Coordinator of Clinical Research	2009	2022

## Other awards and honors

2002: Top abstract presented at the Plenary Session of the American Society of Gene Therapy

2003: Young Investigator Award, American Society of Gene Therapy



2010: XVIIIth ESGCT Meeting: Award for an outstanding career and pioneering contributions to the field

2014: National Award ̀Cultura della Solidariet  for an outstanding activity in science



2020: The Else Kroener Fresenius Price for Medical Research 2020 for groundbreaking successes in gene therapy.

## Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health RF-2009-1485896	Ospedale San Raffaele	2011	Combined gene and cell therapy approaches for the treatment of primary immunodeficiencies	Coordinator	580.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/home.html">https://www.salute.gov.it/portale/home.html</a>
Telethon Foundation/Italy, SR-TIGET Core Grant	Ospedale San Raffaele	2011	Loss of central and peripheral tolerance mechanisms leading to autoimmune in ADA-deficient SCID (A1)	Collaborator	1.159.820,00	<a href="https://www.telethon.it/">https://www.telethon.it/</a>
European Community E-RARE EUROCID	Ospedale San Raffaele	2015	Identification of immunological biomarkers for the diagnosis and prognosis of patients with combined immunodeficiencies	Coordinator	365.000,00	<a href="https://ec.europa.eu/info/index_it">https://ec.europa.eu/info/index_it</a>
Italian Ministry of Health/Italy NET2011	Ospedale San Raffaele	2015	strategies for gene therapy of primary immunodeficiencies using regulated lentiviral vectors and gene targeting approaches	Coordinator	585.934,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/home.html">https://www.salute.gov.it/portale/home.html</a>
Telethon Foundation/Italy, SR-TIGET Core Grant	Ospedale San Raffaele	2016	HSPC biology: in vivo clonal tracking and lineage modeling (project B2	Collaborator	423.000,00	<a href="https://www.telethon.it/">https://www.telethon.it/</a>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Jeffrey Modell Foundation/USA	Ospedale San Raffaele	2019	Preclinical development of a hematopoietic stem cell gene therapy for Adenosine Deaminase 2 deficiency	Collaborator	200.000,00	<a href="https://www.info4pi.org/">https://www.info4pi.org/</a>
Else-Kroener-Fresenius-Stiftung/ Germany Prize for Medical Research	Ospedale San Raffaele	2020	Hematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for inborn errors of metabolism and immunity by innovative gene addition and gene editing approaches	Collaborator	2.000.000,00	<a href="https://www.ekfs.de/en">https://www.ekfs.de/en</a>
Italian Ministry of Health/Italy Bando di Ricerca Finalizzata 2019	Ospedale San Raffaele	2020	Expanding the spectrum of adenosine deaminase 2 (ADA2) deficiency: towards a gene therapy approach (RF-2019-12370600)	Collaborator	120.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/home.html">https://www.salute.gov.it/portale/home.html</a>
Italian Ministry of Health/Italy Rete Idea	Ospedale San Raffaele	2021	Development and implementation of diagnostic and rehabilitation pathways for pediatric pathologies based on omics, telemedicine and tele-rehabilitation technologies (RCR-2021-23671215)	Collaborator	85.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/home.html">https://www.salute.gov.it/portale/home.html</a>
Telethon Foundation/Italy, SR-TIGET Core Grant	San-Raffaele TIGET	2022	Human Hematopoietic Stem/Progenitor cell trafficking and clonal tracking	Collaborator	300.000,00	<a href="https://www.telethon.it/">https://www.telethon.it/</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 2.5 Research Collaborators n. 4

**Last Name:** MOSCHESE

**First Name:** VIVIANA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** She will coordinate the Visual Consultation System platform to identify and follow-up patients with inborn errors of immunity

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Place of Birth:** Roma

**Nationality:** italiana

**Date of birth:** 01/07/1960

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 29.0

**Scopus Author Id:**6701534148

**ORCID ID:**0000-0001-7650-0632

**RESEARCH ID:**AHE-8931-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Università Roma Tor Vergata

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Pediatria

**Street:** Via Montpellier 1

**Postcode / Cedex:** 00133

**Town:** Roma

**Phone:**+393398583172



**Phone 2:** 0620900533

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Roma "La Sapienza"	Specialization / Specializzazione	Specializzazione in Pediatria	1993	1997
Università di Roma "La Sapienza"	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Faculty of Medicine, Magna cum Laude	1987	1993

### Personal Statement:

Viviana Moschese, MD, MSc, PhD is currently Associate Professor of Pediatrics, University of Rome Tor Vergata ; Coordinator of the Pediatric Science Course at the School of Medicine; Director of the Master in Advanced Pediatric Allergy and Immunology ; Head of Pediatric Immunopathology and Allergology Unit/Regione Lazio Referral Centre for Rare Diseases/Primary Immunodeficiencies at Tor Vergata University Hospital. Her major goals and responsibilities include: (I) Clinical, immunological and genetic characterization of Primary Immunodeficiency patients (II) Dissection of Inborn Errors of Immunity in patients with immune-dysregulation and secondary hypogammaglobulinemia (III) Innovative options for monitoring and treatment in the Immunocompromised patient.

### Positions and honors

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Tor Vergata University Hospital (Policlinico Tor Vergata)	Referral Center Regione Lazio, Rare Diseases-Primary Immunodeficiency Diseases	Viale Oxford 81, 00133, Rome, Italy	Head	2018	2022
Tor Vergata University Hospital	Paediatric Immunopathology and Allergology Unit	Viale Oxford 81, 00133, Rome, Italy	Director	2018	2022
University of Rome Tor Vergata	Master Program in Advanced Paediatric Allergology and Immunology	Via Montpellier, 1 00133, Rome, Italy	Director	2006	2022
Department of System Medicine	Department of System Medicine	Via Montpellier 1, 00133, Rome, Italy	Associate Professor of Paediatrics-University of Rome Tor Vergata	2004	2022

#### Other awards and honors

2002 - current ESID (European Society for Immunodeficiencies) Active Member  
2016 - current: SIAIP ( Italian Paediatric Society of Allergology and Immunology) Vaccine Committee - President  
2012- current: IPINET ( Italian Primary Immunodeficiency Network) - Scientific Committee - Member  
2018- current: National Scientific Qualification (ASM) for Full Professor - University of Rome Tor Vergata  
2021-current: Frontiers in Pediatrics - Section Pediatric Immunology - Associate Editor

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University of Rome Tor Vergata	University of Rome Tor Vergata	2021	Is PID or SID? The troubled dilemma	Coordinator	8.000,00	<a href="https://www.uniroma2.it">https://www.uniroma2.it</a>
Ministry of Health	University of Rome Tor Vergata	2014	Young Researchers Project 2009 OU University of Rome Tor Vergata "Innovative screening tools for allergic diseases in children: impact on the clinic, quality of life and socio-economic analysis"	Collaborator	46.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a>
European Union Lifelong Learning Program Erasmus	University of Rome Tor Vergata	2009	Tor Vergata Medical Summer School	Coordinator	130.000,00	<a href="https://www.uniroma2.it">https://www.uniroma2.it</a>
X Municipality of Rome, Italy	University of Rome Tor Vergata	2007	Asthma: a health-school program to improve the state of health	Coordinator	65.000,00	<a href="https://www.comune.roma.it">https://www.comune.roma.it</a>
University of Rome Tor Vergata	University of Rome Tor Vergata	2006	Health Control in allergic children by drug administration in the school setting	Coordinator	15.000,00	<a href="https://www.uniroma2.it">https://www.uniroma2.it</a> <a href="https://www.uniroma2.it">https://www.uniroma2.it</a>
University of Rome Tor Vergata	University of Rome Tor Vergata	2003	Studies of antibody-related defects and its implications in vaccinology	Coordinator	4.007,00	<a href="https://www.uniroma2.it">https://www.uniroma2.it</a>



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

**Project Code:** PNRR-MR1-2022-12376594



**Call section:** Malattie Rare

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BADOLATO RAFFAELE

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University of Rome Tor Vergata	University of Rome Tor Vergata	2001	Clinical Immunological and Molecular Studies on Common Variable Immunodeficiency	Coordinator	2.688,00	<a href="https://www.uniroma2.it">https://www.uniroma2.it</a>
Ministry of Health	University of Tor Vergata	2000	Prevention of further allergen sensitization in monosensitized children	Coordinator	80.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it">https://www.salute.gov.it</a>



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 2.6 Research Collaborators n. 5

<b>Last Name:</b> cancrini <b>First Name:</b> caterina	<b>Last name at birth:</b> <b>Gender:</b> F
<b>Title:</b> She will coordinate the studies of signaling to characterize the molecular mechanisms underlying primary immunodeficiencies.	<b>Country of residence:</b> ITALY <b>Country of Birth:</b> ITALY <b>Place of Birth:</b> roma
<b>Nationality:</b> Italiana <b>Date of birth:</b> 02/03/1967	
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 34.0	
<b>Scopus Author Id:</b> 6602683164	<b>ORCID ID:</b> 0000-0001-8410-9617 <b>RESEARCH ID:</b> AAC-6109-2022

Contact address



<b>Current organisation name:</b> Università Roma Tor Vergata	
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Pediatria	
<b>Street:</b> Via Montpellier 1	
<b>Postcode / Cedex:</b> 00133	<b>Town:</b> roma
<b>Phone:</b> +393478866298	<b>Phone 2:</b> 0668592508

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Tor Vergata, Roma, Italia	PhD	Dottorato in Immunologia. Titolo della tesi: Studi degli aspetti patogenetici nella immunodeficienze primitive e secondarie	1997	2001
Università di Tor Vergata, Roma, Italia	Specialization / Specializzazione	Specializzazione in Pediatria	1991	1995
Università La Sapienza, Roma, Italia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Laurea in Medicina e Chirurgia, Magna cum laude	1985	1991

### Personal Statement:

Caterina Cancrini, MD, MSc, PhD is currently Associate Professor of Pediatrics and Head of Clinical and Research Primary Immunodeficiencies (PID) Unit in University of Tor Vergata- Children Hospital Bambino Gesù. To this Unit is linked the Laboratory of Diagnostic Immunology. She has an extensive experience in the clinical and genetic diagnosis and in the use of standard and innovative therapies for primary immunodeficiency. Her major goals and responsibilities include: (I) Clinical, immunological and genetic characterization of Primary Immunodeficiency in children, (II) Identification of diagnostic and prognostic markers in PID (III) Functional studies to characterize pathogenic mechanisms of immune-dysregulation and autoimmunity in PID

### Positions and honors

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Rome Tor Vergata	MASTER PROGRAM IN ADVANCED PAEDIATRIC ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY	Via Montpellier 1, 00133, Rome, Italy	Professor of PhD University of in Immunology, Molecular Medicine and Applied Biotechnology	2006	2022
University of Rome Tor Vergata	Department of System Medicine	Via Montpellier 1, 00133, Rome, Italy	Professor of PhD University of in Immunology, Molecular Medicine and Applied Biotechnology	2006	2022
Children Hospital Bambino Gesù	Referral Center Regione Lazio, Rare Diseases-Primary Immunodeficiency Diseases	Piazza S. Onofrio 4, 00165, Rome	Head	2016	2022
University of Rome Tor Vergata	Department of System Medicine	Via Montpellier 1, 00133, Rome, Italy	Associate Professor of Paediatrics-University of Rome Tor Vergata	2015	2022

#### Other awards and honors

Coordinator of the National Diagnostic and Therapeutic Protocol of DEL22q.11/DGS within the AIEOP/IPINET



2012- current: IPINET ( Italian Primary Immunodeficiency Network) Scientific Committee & Member

2020- current: National Scientific Qualification (ASM) for Full Professor - University of Rome Tor Vergata

1998- current ESID Member

Head of Regional Referral Center for Rare Diseases/Primary Immunodeficiencies at Children Hospital Bambino Gesù, Rome, Italy

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Children Hospital Bambino Gesù	Children Hospital Bambino Gesù	2020	Recipient of Funding Ricerca Corrente `Children Hospital Bambino Gesù	Collaborator	45.000,00	<a href="https://www.ospedale.bambinogesu.it">https://www.ospedale.bambinogesu.it</a>
Children Hospital Bambino Gesù	Children Hospital Bambino Gesù	2010	European Scientific Research Program CELL-PID.	Collaborator	486.000,00	<a href="https://www.ospedale.bambinogesu.it">https://www.ospedale.bambinogesu.it</a>
Children Hospital Bambino Gesù	Children Hospital Bambino Gesù	2011	Site Principal Investigator of &P-CID: A Prospective European multicenter outcome study on patients with profound combined immunodeficiency&	Coordinator	0,00	<a href="https://www.ospedale.bambinogesu.it">https://www.ospedale.bambinogesu.it</a>
Children Hospital Bambino Gesù	Children Hospital Bambino Gesù	2015	Network Project/ Progetto di rete:The new biotechnologies	Collaborator	296.000,00	<a href="https://www.ospedale.bambinogesu.it">https://www.ospedale.bambinogesu.it</a>
University of Rome Tor Vergata -Department of System Medicine	University of Rome Tor Vergata - Department of System Medicine	2016	Participation to Early treated Perinatally HIV Infected individuals: Improving Children's Actual Life (EPIICAL) Research Collaboration	Coordinator	324.779,00	<a href="https://medicinadeisistemi.uniroma2.it">https://medicinadeisistemi.uniroma2.it</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

**Last Name:** CIRILLO

**First Name:** EMILIA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** She will coordinate genomic studies in immunodeficient patients with a still undefined genetic diagnosis

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Place of Birth:** Gragnano

**Date of birth:** 17/10/1983

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 17.0

**Scopus Author Id:**26534002000

**ORCID ID:**0000-0002-0605-649X

**RESEARCH ID:**AAI-1128-2020

*Contact address*

**Current organisation name:** Azienda ospedaliera Universitaria Federico II

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Pediatria

**Street:** Via S Pansini 5

**Postcode / Cedex:** 80131

**Town:** Napoli

**Phone:**+393382350128

**Phone 2:**



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University "Federico II", Naples	PhD	PhD -Department of Translational Medical Sciences	2002	2008
University Federico II; Naples	Specialization / Specializzazione	Specialty in pediatrics	2009	2014
Federico II University of Naples	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Faculty of Medicine	2002	2008

### Personal Statement:

Dr Cirillo (Unit x) will participate in:

- enrollment of the patients
- IEIs-VCS consultation
- Identifying novel genetic variants in still uncharacterized IEIs patients by HTS technologies
- Identifying patients affected with IEIs through NBS
- Characterization of miRNA expression and methylation profile in plasma and tissues of patients with unknown genetic diagnosis and correlation with clinical phenotype
- Molecular, biochemical and immunological studies to unveil how a given molecular defect can affect a specific pathway.

### Positions and honors



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università "Federico II"	Department of Translational Medical Sciences Pediatric Section	Napoli, Italia	Ricercatore a tempo determinato A	2021	2022
AOU Policlinico Federico II	DAI Materno-Infantile Programma di Immunologia	Napoli, Italia	Medical staff	2016	2021
University "Federico II"	Department of Translational Medical Sciences	Napoli, Italia	PhD student in Clinical and Experimental Medicine	2014	2018

#### Other awards and honors

- Travel AWARD al First CIS North American Primary Immune Deficiency National Conference. May 20-23, 2010 ~ Philadelphia
- 2<sup>nd</sup> Best e-poster, European Society of Primary Immunodeficiency (ESID) Biennial Meeting, Barcellona, September 2016

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Associazione Nazionale Atassia-Telangiectasia (ANAT) Milestone Research Grant	Università degli Studi di Napoli "Federico II"	2020	Comparison of immunological, biochemical and genomic expression profile between steroid responders and non-responders A-T patients	Coordinator	15.000,00	<a href="https://www.associazione-at.it/ricerca-scientifica/">https://www.associazione-at.it/ricerca-scientifica/</a>
Bando Ricerca Finalizzata Ministero della Salute 2019	Università "Federico II"	2020	Definition of the role of different genetic and non-genetic factors in the variability of the clinical and immunological phenotype in patients with 22q11.2 deletion syndrome Project number RF-2019-12369979	Collaborator	450.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp">https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp</a>
Bando Ricerca Finalizzata Ministero della Salute 2016; project number RF-2016-02364303)	Università degli Studi federico II	2016	Analysis of circulating and tissue-specific micro-RNAs in patients with rare diseases: identification of molecular biomarkers of disease progression and therapeutic efficacy	Collaborator	382.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp">https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

**Last Name:** BARZAGHI

**First Name:** FEDERICA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** She will contribute to the application and validation of the TRECs for the SCID/CID newborn screening.

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Nationality:** ITALIANA

**Place of Birth:** Carate Brianza

**Date of birth:** 17/08/1984

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

**Scopus Author Id:**54788829600

**ORCID ID:**0000-0003-4498-1712

**RESEARCH ID:**AIC-5945-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** IRCCS Ospedale San Raffaele

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Unità Operativa di Immunoematologia Pediatrica

**Street:** Via Olgettina 60

**Postcode / Cedex:** 20132

**Town:** Milano

**Phone:**+393398502215

**Phone 2:**



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Roma Tor Vergata	PhD	Dottorato di Ricerca	2015	2019
Vita e Salute San Raffaele	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Laurea in Medicina e Chirurgia	2003	2009

### Personal Statement:

Federica Barzaghi will be involved in: (1) patients selection and recruitment, identifying the patients and families more suitable for these wide diagnostic approaches; (2) clinical and immunological characterization of patients in order to steer genetic analysis and further investigations; (3) collection of information to implement the IPINET registry; (4) discussion and evaluation of genetic variants; (5) selection of a SCID/CID patients cohort and collection of their dried plasma spots, upon authorization, to analyze TRECs and create a control population for the neonatal screening program.

### Positions and honors



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE



## Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Ospedale San Raffaele	Pediatric Immunohematology Unit	Milan, Italy	Staff Physician Employee (undeterminate)	2019	2022
IRCCS Ospedale San Raffaele	Pediatric Immunohematology Unit	Milan, Italy	Staff Physician Employee (determinate)	2018	2019
Università Tor Vergata	Immunology	Roma, Italy	PhD student	2015	2019
IRCCS Ospedale San Raffaele	Pediatric Immunohematology Unit	Milan, Italy	Consultant	2015	2018

## Other awards and honors

---

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health/Italy Rete Idea	IRCCS Ospedale San Raffaele	2019	Implementation in the clinical practice of a diagnostic pathway based on omics. (RCR-2019-23669117_00)	Collaborator	98.000,00	<a href="https://areapubblica.cim.it/areapubblica/areaprogetti">https://areapubblica.cim.it/areapubblica/areaprogetti</a>
Italian Ministry of Health/Italy Bando di Ricerca Finalizzata 2019	IRCCS Ospedale San Raffaele	2019	Expanding the spectrum of adenosine deaminase 2 (ADA2) deficiency: towards a gene therapy approach	Collaborator	12.000,00	<a href="https://areapubblica.cim.it/areapubblica/areaprogetti">https://areapubblica.cim.it/areapubblica/areaprogetti</a>
Italian Ministry of Health/Italy Rete Idea	IRCCS Ospedale San Raffaele	2021	Development and implementation of diagnostic and rehabilitation pathways for pediatric pathologies based on omics, telemedicine and tele-rehabilitation technologies (RCR-2021-23671215)	Collaborator	85.000,00	<a href="https://areapubblica.cim.it/areapubblica/areaprogetti">https://areapubblica.cim.it/areapubblica/areaprogetti</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

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

<b>Last Name:</b> Romano <b>First Name:</b> Roberta	<b>Last name at birth:</b> <b>Gender:</b> F
<b>Title:</b> She will collaborate at the Visual Consultation System-platform for the genetic and epigenetic studies of patients with IELs.	<b>Country of residence:</b> ITALY <b>Country of Birth:</b> ITALY <b>Place of Birth:</b> Vico Equense
<b>Nationality:</b> Italiana <b>Date of birth:</b> 07/02/1991	
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 5.0	
<b>Scopus Author Id:</b> 57210590288	<b>ORCID ID:</b> 0000-0001-8590-0769 <b>RESEARCH ID:</b> AIA-0238-2022
<b>Contact address</b>	
<b>Current organisation name:</b> Azienda ospedaliera Universitaria Federico II	
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Pediatria	
<b>Street:</b> Via Pansini 5	
<b>Postcode / Cedex:</b> 80131	<b>Town:</b> Napoli
<b>Phone:</b> +393341857688	<b>Phone 2:</b>

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Federico II	Specialization / Specializzazione	Specializzazione in Pediatria	2016	2021
Università Federico II	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Laurea in Medicina e Chirurgia	2004	2015

### Personal Statement:



- characterization of miRNA expression and methylation profile in plasma and tissues of patients with unknown genetic diagnosis and correlation with clinical phenotype
- molecular, biochemical and immunological studies to unveil how a given molecular defect can affect a specific pathway

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università Federico II	Paediatric Immunology/Genetic and Metabolic Disorders	Naples	Clinical Experimental Medicine PhD Student	2021	2022



### Other awards and honors

Sent date: 08/07/2022 10.42

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

--

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Amicus Therapeutics	Università Federico II, Napoli	2019	A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of ATB200/AT2221 in Adult Subjects With LOPD	Collaborator	65.000,00	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04138277">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04138277</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

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

**Last Name:** Toriello  
**First Name:** Elisabetta

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** She will perform genetic analysis for the study of patients with IEIs.

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Nationality:** italiana

**Place of Birth:** Battipaglia

**Date of birth:** 17/11/1987

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 1.0

**Scopus Author Id:** none

**ORCID ID:** 0000-0001-7639-4542

**RESEARCH ID:** none

**Contact address**

**Current organisation name:** Azienda ospedaliera Universitaria Federico II

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Pediatria

**Street:** via S.Pansini 5

**Postcode / Cedex:** 80131

**Town:** Napoli

**Phone:** +393293056866

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Italy	PhD	PhD student from Open University (UK)	2013	2018
Federico II University, Naples, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology	2010	2013
Federico II University, Naples, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	biology	2006	2010

### Personal Statement:

-characterization of miRNA expression and methylation profile in plasma and tissues of patients with unknown genetic defects

-molecular, biochemical and immunological studies to unveil how a given molecular defect can affect a specific pathway

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Federico II University, Naples, Italy	Immunology	Department of Clinical and Experimental Sciences	PhD Student	2020	2022

### Other awards and honors

--



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

**Project Code:** PNRR-MR1-2022-12376594



**Call section:** Malattie Rare

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BADOLATO RAFFAELE

## Grant



Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
N/A	N/A	000	N/A	Coordinator	0,00	www

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE



## 2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MOSCHESE VIVIANA	Rituximab Unveils Hypogammaglobulinemia and Immunodeficiency in Children with Autoimmune Cytopenia	Article	273-282	8	2020	10.1016/j.jaip.2019.07.032	31377437	18	O
MOSCHESE VIVIANA	Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET)	Article	3541-3554	36	2018	10.1016/j.vaccine.2018.01.061	29426658	20	O
Romano Roberta	Clinical Phenotype, Immunological Abnormalities, and Genomic Findings in Patients with DiGeorge Spectrum Phenotype without 22q11.2 Deletion	Article	3112-3120	8	2020	10.1016/j.jaip.2020.06.051	32668295	4	O
Giliani Silvia Clara Serena	Generation of three iPSC lines from fibroblasts of a patient with Aicardi Goutières Syndrome mutated in TREX1	Article	NOT_FO UND	41	2019	10.1016/j.scr.2019.101580	31644995	7	L
Toriello Elisabetta	Improved dual AAV vectors with reduced expression of truncated proteins are safe and effective in the retina of a mouse model of Stargardt disease	Article	6811-6825	24	2015	10.1093/hmg/ddv386	26420842	30	O
Toriello Elisabetta	SARS-CoV-2 Infection in the Immunodeficient Host: Necessary and Dispensable Immune Pathways	Article	3237-3248	9	2021	10.1016/j.jaip.2021.06.045	34273582	0	O
Toriello Elisabetta	Epigenetic Alterations in Inborn Errors of Immunity	Article	NOT_FO UND	11	2022	10.3390/jcm11051261	35268351	0	O
Romano Roberta	Complement system network in cell physiology and in human diseases	Article	159-170	40	2021	10.1080/08830185.2020.1833877	33063546	3	F
PORTA FULVIO	Successful Haploidentical Transplant Using Post-Transplant Cyclophosphamide in a Child with Chronic Granulomatous Disease: First Report from the Indian Subcontinent	Letter with Data	820-824	41	2021	10.1007/s10875-020-00951-y	33471233	0	O
PORTA FULVIO	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in leukocyte adhesion deficiency type I and III	Article	262-273	5	2021	10.1182/bloodadvances.2020002185	33570653	3	O





 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594		<b>Call section:</b> Malattie Rare	
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Romano Roberta	Clinical Phenotype, Immunological Abnormalities, and Genomic Findings in Patients with DiGeorge Spectrum Phenotype without 22q11.2 Deletion	Article	3112-3120	8	2020	10.1016/j.jaip.2020.06.051	32668295	2	O
Aiuti Alessandro	Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19	Article	NOT_FO UND	370	2020	10.1126/science.abd4585	32972996	757	O
PORTA FULVIO	Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults	Article	1201-1211	136	2020	10.1182/blood.2020005590	32614953	15	O
Aiuti Alessandro	Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study	Article	520-531	147	2021	10.1016/j.jaci.2020.09.010	32980424	82	O
CIRILLO EMILIA	T-Cell Immunodeficiencies With Congenital Alterations of Thymic Development: Genes Implicated and Differential Immunological and Clinical Features	Article	NOT_FO UND	11	2020	10.3389/fimmu.2020.01837	32922396	7	O
MOSCHESE VIVIANA	The Interplay between CD27 <sup>dull</sup> and CD27 <sup>bright</sup> B Cells Ensures the Flexibility, Stability, and Resilience of Human B Cell Memory	Article	2963-2977.e6	30	2020	10.1016/j.celrep.2020.02.022	32130900	25	O
Giliani Silvia Clara Serena	Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality	Article	429-437	146	2020	10.1016/j.jaci.2020.03.001	32169379	30	O
Giliani Silvia Clara Serena	A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency	Article	2296-2299	143	2019	10.1016/j.jaci.2019.02.003	30771411	43	O
Giliani Silvia Clara Serena	Clinical, immunological, and molecular features of typical and atypical severe combined immunodeficiency: Report of the Italian primary immunodeficiency network	Article	NOT_FO UND	10	2019	10.3389/fimmu.2019.01908	31456805	17	O
cancrini caterina	X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world	Article	NOT_FO UND	12	2019	10.1016/j.waojou.2019.100018	30937141	35	O
MOSCHESE VIVIANA	Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children	Article	51-60	178	2019	10.1007/s00431-018-3248-1	30269248	10	F

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594		<b>Call section:</b> Malattie Rare	
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE	



Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
PORTA FULVIO	Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study	Article	2238-2253	143	2019	10.1016/j.jaci.2018.12.1010	30660643	25	O
PORTA FULVIO	Primary immunodeficiencies and oncological risk: The experience of the Children's Hospital of Brescia	Article	NOT_FO UND	7	2019	10.3389/fped.2019.00232	31275905	3	L
BARZAGHI FEDERICA	Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-kinase ? syndrome: The European society for immunodeficiencies-activated phosphoinositide 3-kinase ? syndrome registry	Article	NOT_FO UND	9	2018	10.3389/fimmu.2018.00543	29599784	89	O
BARZAGHI FEDERICA	Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study	Article	1036-1049.e5	141	2018	10.1016/j.jaci.2017.10.041	29241729	88	F
cancrini caterina	Two brothers with atypical UNC13D-related hemophagocytic lymphohistiocytosis characterized by massive lung and brain involvement	Article	NOT_FO UND	8	2017	10.3389/fimmu.2017.01892	29312353	7	O
CIRILLO EMILIA	NADPH oxidase deficiency: A multisystem approach	Review	NOT_FO UND	2017	2017	10.1155/2017/4590127	29430280	23	O
cancrini caterina	Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase ? syndrome: A large patient cohort study	Article	597-606.e4	139	2017	10.1016/j.jaci.2016.06.021	27555459	233	O
Romano Roberta	Unbalanced immune system: Immunodeficiencies and autoimmunity	Review	NOT_FO UND	4	2016	10.3389/fped.2016.00107	27766253	16	O
Aiuti Alessandro	Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders	Article	232-245	139	2017	10.1016/j.jaci.2016.05.042	27577878	156	O
Aiuti Alessandro	In Vivo Tracking of Human Hematopoiesis Reveals Patterns of Clonal Dynamics during Early and Steady-State Reconstitution Phases	Article	107-119	19	2016	10.1016/j.stem.2016.04.016	27237736	133	L
CIRILLO EMILIA	Diagnostics of primary immunodeficiencies through next-generation sequencing	Article	NOT_FO UND	7	2016	10.3389/fimmu.2016.00466	27872624	40	O

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594		<b>Call section:</b> Malattie Rare	
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BARZAGHI FEDERICA	Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency	Article	45-54	128	2016	10.1182/blood-2016-01-688226	27129325	100	O
BARZAGHI FEDERICA	In vivo tracking of T cells in humans unveils decade-long survival and activity of genetically modified T memory stem cells	Article	273ra13	7	2015	10.1126/scitranslmed.3010314	25653219	86	O
CIRILLO EMILIA	Severe combined immunodeficiency-An update	Review	90-106	1356	2015	10.1111/nyas.12849	26235889	48	F
MOSCHESE VIVIANA	Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients with Primary Immunodeficiency in Routine Clinical Practice: The VISPO Prospective Multicenter Study	Article	179-185	35	2015	10.1007/s40261-015-0270-1	25672929	34	O
Giliani Silvia Clara Serena	A systematic analysis of recombination activity and genotype-phenotype correlation in human recombination-activating gene 1 deficiency	Article	NOT_FO UND	133	2014	10.1016/j.jaci.2013.10.007	24290284	95	O
cancrini caterina	Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome	Article	NOT_FO UND	164	2014	10.1016/j.jpeds.2014.01.056	24657119	79	F
CIRILLO EMILIA	Steroid treatment in Ataxia-Telangiectasia induces alterations of functional magnetic resonance imaging during pronosupination task	Article	135-140	17	2013	10.1016/j.ejpn.2012.06.002	22763152	16	O
Aiuti Alessandro	Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with wiskott-aldrich syndrome	Article	NOT_FO UND	341	2013	10.1126/science.1233151	23845947	634	F
cancrini caterina	Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency	Article	3615-3624	120	2012	10.1182/blood-2011-12-396879	22791287	121	O
BARZAGHI FEDERICA	Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: A paradigm of immunodeficiency with autoimmunity	Article	NOT_FO UND	3	2012	10.3389/fimmu.2012.00211	23060872	201	F



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

\*\* Autocertificated

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

### 3 - Ethics

<b>1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES</b>	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
<b>2. HUMANS</b>	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	Yes
<b>3. HUMAN CELLS / TISSUES</b>	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
<b>4. PERSONAL DATA</b>	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	Yes
<b>5. ANIMALS</b>	
Does your research involve animals?	No
<b>6. ENVIRONMENT &amp; HEALTH and SAFETY</b>	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	No
<b>7. DUAL USE</b>	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
<b>8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS</b>	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
<b>9. MISUSE</b>	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
<b>10. OTHER ETHICS ISSUES</b>	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

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

☒



## 4 - Call-specific questions

<b>Eligibility</b>	
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"/>
<b>Data-Related Questions and Data Protection</b> (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)	
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

Inborn Errors of Immunity (IEIs) are a heterogeneous group of rare inherited defects of the immune system. In the last years, the High Throughput Sequencing (HTS) technology has expanded the understanding of the genetic basis, while the

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Newborn Screening (NBS) has contributed to the early diagnosis of IEIs. Meanwhile, the characterization of novel genetic variants requires immunological functional studies to define the disorder. This project aims at identifying new integrated strategies to improve the diagnosis of IEIs. The Italian Primary Immunodeficiency Network (IPINet) has developed an innovative Visual Consultation System digital platform for the study of undiagnosed patients and the optimization of the therapeutic management of complex clinical cases. We will perform genetic and immunological studies of NBS-positive newborns and undiagnosed patients to investigate the molecular pathways of IEIs and discover novel therapeutic targets.



### Background / State of the art

IEIs display heterogeneous clinical phenotypes ranging from increased susceptibility to infections to autoimmunity, autoinflammation, allergy, and/or malignancies. Immune dysregulatory disorders (i.e. autoimmune cytopenias, inflammatory bowel diseases, rheumatological diseases, and lymphoproliferation) may be the sole manifestation at the onset of IEIs, and the diagnosis may become challenging. Some IEIs, such as Severe Combined Immunodeficiencies, could represent a real pediatric emergency. Overall, undiagnosed or untreated IEIs could lead to chronic illness and disability with a relevant impact on healthcare resources. The Italian Primary Immunodeficiency Network has made an effort to better define IEIs Italian patients. The IEIs-Virtual Consultation System (VCS) program has been developed for the early identification of complex, atypical, yet undiagnosed IEIs disorders. High Throughput Sequencing technology and advanced immunological functional tests may expand our knowledge on the molecular mechanisms of IEIs and, together with the characterization of the clinical and laboratory phenotype, may lead to the application of targeted therapeutical options, from Hematopoietic Stem-Cell Transplantation and gene therapy to immunomodulators treatments. Studies on the pathophysiology of immune aberrations will provide valuable insights to guide optimal diagnostic and therapeutical strategies for a better future of IEIs patients, their families and the community.

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

All Units are involved in the Visual Consultation System. Data will be collected retrospectively and prospectively in an electronic Case Report Form that includes data about clinical manifestations, immunological laboratory tests, treatments, and genetics and functional or molecular assays. The figures involved are the clinician who submits a new case to the platform, the coordinating team, the panel leader, and the panelist. As Coordinating Team, the Units 1, 3, and 4 will be responsible for the approval of the registration of the cases. The Panel Leaders will assign the case to one or more panelists, represented by senior or junior experts in the field of primary immunodeficiencies, grouped in the panels of T, or B, or innate immunity. All IEI-VCS actors can monitor the consultation workflow. In all the Units, biological samples of enrolled patients will be stored in authorized biobanks to ensure the standards of quality. Unit 2 will coordinate the collection of DBS from SCID and CID patient at diagnosis, follow-up and after treatment, and validate the screening method through the TRECs analysis. Unit 1 and Unit 2 will perform genomic analysis of enrolled patients as well as of patients deriving from newborn screening using a targeted panel and, following a negative result, whole genome will be applied. Variants detected will be confirmed by Sanger sequencing in the patient and extended family and interpreted using our diagnostic pipeline. Transcriptome analysis will be performed by Affymetrix chip and/or RNA/seq and could disclose functional unexpected consequences, partial penetrance, and/or regulatory genes involved in phenotype specificity. In order to investigate somatic mosaicism, we will performed single cell sequencing. The proteomics approach will be based on the analysis of proteins to be identified as biological biomarkers that may play a role as indicators of a specific pathological condition. Biomarkers will be used to monitor the disease and the response to applied treatments. In patients with manifestations of immune-dysregulation we will perform the study of the frequency and profile of disease-specific autoantibodies for the early identification and treatment of autoimmune features and of autoantibodies targeting immune-related proteins, such as type I interferons (IFNs), the exoproteome (cytokines, chemokines, and their receptors, as well as complement factors), or G protein-coupled receptors (GPCRs), by ELISA or Luminex analysis. The phosphoproteomics will be used to analyze the phosphorylation of proteins of specific signaling pathways, to study the impact of altered phosphorylation pattern to the transduction of signal and the transcription of specific gene. Unit 1, Unit 3 and Unit 4 will perform studies by flow cytometry and Western Blott assay on the expression of molecules (chemokine and cytokine receptors, intracellular staining of



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

phosphorylated proteins i.e. pSTAT1, pSTAT3, pSTAT5 -), the study of the pattern of apoptosis by AnnexinV assay, of the cellular proliferation by CFSE assay and of chemotaxis, all in response to different stimuli with both time and dose depending manners. Considering the emerging role of epigenetics, including DNA methylation, histone modifications and chromatin remodeling, as an important tool of gene transcription control, Unit 4 will perform analysis of DNA methylation, and will define miRNAs profiles to be correlated with clinical phenotypic expressivity.

## 5.4 Specific Aims and Experimental Design

### Specific aim 1

Improve the diagnosis and management of complex, atypical and still undetermined clinical cases of Inborn Errors of Immunity by the PID-VCS digital platform.



The European Registry of ESID has an extraordinary value for the study of primary immunodeficiencies but may not be comprehensive. The Italian Primary Immunodeficiency Network (IPINet) registry has worked to perform epidemiological and natural history studies. Over the last decades, since 1999, IPINET has contributed to define the distribution and features of IEI patients, providing a constant update of National Clinical Diagnostic and Therapeutic Guidelines (<https://www.aieop.org/web/operatori-sanitari/gruppi-di-lavoro/immunodeficienze/>).

We plan to strengthen the IPINET registry by increasing the number of enrolled patients and guarantee their follow-up with dedicated personnel (data manager and clinicians). Moreover, to meet the need for early identification of complex, atypical, yet undiagnosed IEI disorders, the IEI-Virtual Consultation System (VCS) program has been implemented and developed within IPINET. IEI-VCS consists of an innovative digital platform for remote clinical consultation that allows a joint evaluation of immunological cases by IPINET experts. The consultation between qualified physicians who are experts in the cure of inborn errors of immunity may guarantee the best standard of care, considering the conventional and empiric treatments, but also the access to novel therapeutic strategies. The characterization of the natural history of rare primary immunodeficiencies will be important to predict the outcomes and to identify preventive measures to control morbidity and mortality. Considering the importance of the involvement of the patients and their families in the process of diagnosis and health care, we will elaborate and apply tools to be applied to the clinician but also to the patient for disease monitoring. The aim of using the VCS-platform will be 1) to solve IEI rare and complex/atypical clinical cases in order to improve the level of care for patients with undiagnosed disease; 2) to reach a consensus opinion among IPINET immunologists expert in the field of IEIs; 3) to ameliorate genetic counselling and to identify pathogenic mechanisms of novel diseases; 4) to perform a targeted therapeutic approach; 5) to review diagnostic and therapeutic approaches for rare disease. A collaborative approach through a multidisciplinary discussion aims at guarantee to facilitate scientific research on rare diseases, to register the natural history of rare condition to the evaluation of outcomes, to drive study design to investigate the efficacy and safety of novel target treatments, and to guarantee the availability of scientific resources to any patient referred to the Network.

The VCS-PID platform, which has been developed by the CINECA Data Center, operates in the technological transfer sector through high performance scientific computing, in the management and development of networks and web-based services, and in the development of complex information systems for treating large amounts of data. The centers of the IPINET will enroll patients according to specific eligibility criteria: 1) pediatric (0-18 years) or adult (18-99 years) patient of any sex and ethnicity who present with atypical or complex clinical-immunological phenotype defined as a condition that does not meet ESID diagnostic criteria for defined IEI but is known to cause or is highly suggestive for a disorder of the immune system; 2) signing of written informed consent by the patient and the legal representative; 3) approval of the disclaimers by the referral clinician of the patient attesting the obtained written informed consent for the IEI-VCS teleconsulting medical advice and the acknowledge that the opinion does not constitute a formal consultation prior to receiving case review and that the ultimately medico-legal responsibility remains with the clinician in charge.

### Specific aim 2

Increase the sensitivity and anticipate the timing of diagnosis of Inborn Errors of Immunity.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

The early identification of any inborn error of immunity is crucial to improve the outcome of patients with IEI. This is particularly due for the Severe Primary Immunodeficiency (SCID), which is a disease that may be fatal within the first year or two of life due to severe infections, failure to thrive, intractable diarrhea or severe dermatitis, unless infants receive immune-restoring treatments, such as transplants of blood-forming stem cells, gene therapy, or enzyme replacement therapy. Moreover, the earlier the diagnosis is defined the better is the prognosis of the hematopoietic stem cell transplantation and the prevention of long-term chronic complication of organ-damage. More than 80 percent of SCID infants do not have a family history of the condition and they appear healthy at birth. Thus, the development of a newborn screening test has allowed the detection of SCID before symptoms appear, helping ensure that affected infants receive life-saving treatments improving the survival rates.

The newborn screening test is based on the measurement of T cell receptor excision circles (TRECs), a byproduct of T-cell development. Because infants with SCID have few or no T cells, the absence of TRECs may indicate SCID. To confirm a SCID diagnosis, the numbers and types of T and B cells present and their ability to function will be evaluated.

Newborn screening for SCID is currently available in a limited number of regions in Italy. Thereby, a National working group is writing new recommendations to extend the use of NBS to early diagnosis of other diseases, including SCID. Soon after, the screening centers will have to implement the new assays and develop the protocols for referral to the clinical centers. To this aim it is important to collect DBS (Dried Blood Spots) from Italian patients with SCID or CID in order to define reference ranges for the different screening laboratories.

After obtaining parents or legal guardians informed consent, DBS in order to create a biobank of samples of immunodeficient patients for setting up and validating TREC assays in the Italian screening centers. We will also store samples from SCID or CID patients collected at diagnosis, at follow-up and after treatment procedures (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy).



Although several genes have been implicated as the cause of SCID, approximately 15 percent of newborn-screened SCID infants remains without genetic diagnosis. This may require further evaluation of patients by multiple approaches which include transcriptomic, epigenetic and functional studies which will be performed in these cases.

Development of novel diagnostic protocols for early identification of patients with other IEIs will be required. To this aim, we will develop rapid assays for genetic investigation of pediatric patients admitted to hospital care because of severe life-threatening events, including invasive bacterial, viral, fungal or opportunistic infections, intractable fever, intractable dermatitis or other manifestations highly suggestive for a autoinflammatory disorder, or autoimmune cytopenia or other autoimmune manifestations not responsive to conventional treatments. Novel diagnostic protocols and bioinformatic tools will be implemented to diagnose patients with suspicion of IEI in a timely sensitive manner.

### Specific aim 3

Define diagnosis and tailored treatment in patients with immune-dysregulation disorders and/or undiagnosed disease. More than 430 primary immunodeficiencies have been named and characterized, and an updated classification of these disorder is performed every two years by the International union of the Immunological societies expert committee. IEIs are caused by monogenic germline alterations resulting in loss (LOF) or gain of function (GOF) of the respective proteins. Usually, LOF derive from defects in X-recessive or autosomal recessive genes, while single heterozygous variants account for GOF or dominant negative traits. The precise definition of the genetic defect is mandatory for the application of a precision medicine approach.

The powerful advent of next generation sequencing technology had speeded up the definition of the genetic causes underlying IEIs especially with targeted gene panels, even if at the moment whole exome and whole genome are widely used in the field leading to diagnose of disorders previously unknown. Thus, the identification of a gene mutation as the underlying basis of a primary immunodeficiency begins with the evaluation of the clinical presentation mainly focusing on the infection history and other atypical manifestations, passes through specific laboratory studies, including immunological functional analysis, and DNA sequencing. Genetic analyses in the proband and the family (trio using WES, WGS, also to analyse variants in non coding regions and structural rearrangements, single cell transcriptomic analyses) should allow to identify the causative gene and at the same time to study potential additional genetic contributors to the phenotype that



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

could modulate the disease phenotype and explain the variability (digenic, gene modifiers). Genetic studies will be also instrumental for the identification of novel disease gene, and definition of genotype-phenotype correlation. Some patients may be found to harbor a variant that may be likely pathogenic or a variant of uncertain significance. Otherwise, the sequencing of the whole exome may test negative but leaving open the possibility that as yet unknown genes not might become associated with a particular phenotype, often requiring a re-analysis of the genetic data to search for a genetic diagnosis. An increasing group of patients with a clinical immunodeficiency, have been demonstrated to have a somatic mutation in one of the known IEI genes, with no germinal mutation detected. This heterogeneous category of patients, collectively called PID phenocopies, is further divided in two groups: those caused by somatic mutations and those associated to the presence of autoantibody against cytokines. The diagnostic difficulties in the diagnosis of these immunodeficiencies relies in the rate of somatic mosaicism, which must be in the limit of NGS resolution. In all patients that will need the characterization of the genetic finding or lacking a definitive genetic diagnosis we will investigate 1) cell phosphoproteomics; 2) transcriptome analysis; 3) analysis of epigenetic modifications (DNA methylation); 4) study of somatic mutations in specific cell-lineage. The biological impact of the identified variants will be evaluated by functional studies which will determine their effect on cytokine production, or response, cell proliferation, or apoptosis. We will also assess selected signaling pathways which influence biological response of immune cells, including JAK-STAT, PIK3 kinase, Nf-kB pathways. The characterization of the molecular pathways may lead to the identification and study of novel targeted treatments.

#### Experimental design aim 1

-Improve the diagnosis and management of complex, atypical and still undetermined cases of Inborn Errors of Immunity by the PID-VCS digital platform.

European Society for Immunodeficiencies (ESID) provides a constant update of clinical diagnostic criteria for IEIs. However, in some cases, the complexity of the clinical phenotype does not allow a timely assignment of the patient in a known disorder according to current IEI classification. These undiagnosed cases represent a real challenge for clinicians, requiring multiple opinions for a proper diagnosis and management. IEI-VCS consists of an innovative digital platform for remote clinical consultation that allows a joint evaluation of complex clinical cases by IPINeT experts, in the view of a "second opinion" web-based system. This approach is important in order to optimize the diagnostic process and guarantee a timely and definitive diagnosis, crucial for a prompt access to the standard of care and innovative treatments in IEI reference centers, with optimization of health-care costs and improvement of quality of life. Both paediatric and adult male and female patients with an atypical or complex clinical-immunological phenotype, not matching ESID Clinical Criteria will be enrolled, prior informed consent, in this Observational Prospective, National and Multicentre Study. Several IPINeT Immunological Experts (Panelists), both senior and junior, are grouped into three Panels: innate immunity (Panel I), cellular immunity (Panel T) and humoral immunity (Panel B), with one or more Referral Experts (Panel Leader) identified for each panel. Once the IPINeT Clinician uploads the case, this is evaluated by the Coordination Team with a "filtering" action, in accordance with eligibility criteria. Following Coordinators' approval, the case is assigned to one or more Panel(s), according to the predominant immune disturbance. One or more Panel Leader(s) launch the case to one or more Panelists. The active Panelists blindly examine the case and fill out specific eCRF items with regard to diagnosis, therapeutic interventions and/or further investigations. A preliminary report is drawn up by Panel Leader(s) and shared with the Coordinators who edit the final report for the IPINeT Clinician to close the loop. In case of disagreement among Panels, the Coordinators may open an online discussion before the final assessment. Any IEI-VCS Staff, may benefit of the platform integration with the Human Phenotype Ontology (HPO) System (<https://hpo.jax.org>), a repository of standardized vocabulary of phenotypic abnormalities involved in several human diseases (from medical literature, Orphanet, DECIPHER, and OMIM Systems) that may support a phenotype-driven differential diagnosis. Each patient clinical data is associated to the corresponding HPO code and collected clinical data are used to generate a "Disease Report" and "Genes Report" associated to the specific IEI-VCS case. All IEI-VCS experts can monitor any time the enrolled cases, date of request, workflow consultation status, up to the final review. To assess the system effectiveness in terms of diagnostic-therapeutic

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

support to the clinician, we will evaluate: (I) the di-agnostic rate, (II) the percentage of cases in which at least one diagnostic hypothesis is provided by the panels, (III) the concordance between suggested diagnostic hypothesis and final diagnosis, (IV) the concordance of panelists within the same panel and different panels.

## Experimental design aim 2

### 2.1 TRECs quantification for newborn screening for severe combined immunodeficiency patients

Severe Combined Immunodeficiencies (SCID) are congenital diseases that usually manifest in the first months of life with severe, often fatal, infections. Early diagnosis allows to promptly start anti-infective prophylaxis and supportive therapies to avoid serious complications, while waiting for definitive therapies, such as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or gene therapy, obtaining better outcomes and improving prognosis. Indeed, the best out-come of the transplant can be obtained if it is performed before 3.5 months and/or in the absence of previous infections (Pai et al., NEJM 2014). Such conditions can only occur if the child is diagnosed at birth due to family history or newborn screening (NBS).

In 2019, the Italian government has updated the law 167/2016 for NBS, to extend the number of diseases screened at birth from the standard (40 diseases) universal metabolic NBS to include congenital immunodeficiencies, some neurological disorders and lysosomal disorders. However, these neonatal screenings have not yet implemented at national level due to the long process to set up a molecular-based assay (ie TREC assay), to determine its cost-effectiveness and eventually introduce them in the guaranteed level of national health assistance.

The creation of reference ranges for TRECs, comparable between the Italian centers, is a significant step forward in order to properly interpret the results of a nationwide NBS program for SCID. To do so, the present project will collect DBS from two different categories of subjects: (1) DBS from healthy neonates born at term and preterm infants from Unit 2 will be collected prospectively, after parental informed consent, as control group; (2) DBS of patients subsequently diagnosed with congenital immunodeficiency will be collected retrospectively from the screening centers, after parental informed consent. TREC will be measured by real time PCR using diagnostic kits suitable for future large population studies. Patients with lymphopenia due to other causes or unexplained reasons (idiopathic lymphopenia) will be also investigated

### 2.2 SCID diagnosis confirmation through flow cytometry and functional tests.



As approximately 20% of SCID patients diagnosed by NBS will remain with no gene defect after NGS analysis, a multi-task approach will be applied in order to define a functional defect. Patient and control samples will be collected with the informed consent of their parents accordingly to the statements of the Ethical Committee of each collaborating Centre. Extended immune phenotype will be carried out by flow-cytometry assay (FACS) at each Center from patients and controls: functional profiling on T cells subset naïve/memory, CD31 DN T cells and and when required focusing on Th1, Th2, Tregs, Tfh, Th17, and B cells subsets and their specific antibody response, following shared standardized protocols and biomarker analysis.

## Experimental design aim 3

### 3.1. Genetic analyses

Genetic studies of patients with IEI will be performed using targeted panels and WES by trio when possible. The panel of genes used will meet the IUIS classification for all the IEI genes known at the moment. A WGS approach will be used if other approaches are not conclusive to explore variants in noncoding regions and structural rearrangements. All of these tests are routinely performed in the labs and will drive to depict the precise pathogenic process. In order to identify also IEI phenocopies related to somatic mutations of the IEI genes, an informatic pipeline will be optimized for the analysis of somatic mutation, as an increasing group of patients with a clinical immunodeficiency, have been demonstrated to have a somatic mutation in one of the known IEI genes, but no germinal mutation detected. Clinical diagnosis will be reinforced by autoantibodies analysis as other IEI phenocopies comes from autoantibodies production against IL17F, IL17A and IL22:



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

these analyses are currently performed using ELISA or Luminex analysis.

### 3.2 Functional characterization of genetic findings to investigate complex immunological networks.

Biomarkers will be used to monitor the disease and the response to applied treatments (i.e. CXCL9 and CXCL10 in response to modulation of IFN-gamma signaling). For analysis of selective proteins, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and western blotting will be used, while protein microarrays or chips will allow high-throughput and rapid expression analysis. The phosphoproteomics will be used to analyze the phosphorylation of proteins of specific signaling pathways, to study the impact of altered phosphorylation pattern to the transduction of signal and the transcription of specific genes. Flow cytometry assays will be used to evaluate protein phosphorylation in response to stimuli (i.e. signal of transducer and activator of transcription -STAT- proteins such as pSTAT1, pSTAT3, pSTAT5); Real-Time PCR analysis will allow to study gene expression. In patients with manifestations of immune-dysregulation we will perform the study of the frequency and profile of disease-specific autoantibodies.

### 3.3. Transcriptome studies

Gene expression analysis by RNA sequencing (RNAseq) will be performed, at first considering the whole transcriptome to detect differential expression profiles between patients and healthy controls, and to delineate disease-specific expression patterns. The main enriched pathways will be then investigated to highlight the biological function involved (unbiased approach). A second targeted analysis, by the selection of genes implicated mainly in single pathways as PI3K, JAK/STATs or NFkB, will be run, to identify possible cluster of patients with related disorders. RNA sequencing data will be pre-processed and analyzed by STAR software package. Statistical RNA-seq analysis will be done with Bioconductor R package DESeq2

### 3.4. Identifying epigenetic alterations in IEI patients with unknown genetic cause



Epigenetic alterations or altered miRNA profiling, may be theoretically envisioned as potential mechanisms implicated in genetically undefined cases and may represent a functional test for patients with ambiguous genetic testing findings or clinical phenotypes. The aim of the project is to study the contribution of DNA methylation and of miRNAs in the pathophysiology of immunodeficiency in patients with significant immune abnormalities, persistent over the time, suggestive of IEIs and unknown genetic cause.

### Picture to support preliminary data

Diapositiva1(1).JPG

### Hypothesis and significance

We expect to enroll 1) patients suffering from a still undiagnosed immunological condition who could enter the VCS in order to explore their possible genetic diagnosis and to investigate their aberrant molecular pathways; 2) patients presenting with complex phenotypes for whom the characterization of the altered immunological pathways may contribute to individualize the better targeted treatment, to be guarantee at any patient in any Italian geographical area; 3) newborns to be studied since birth in order to early identify patients with severe combined immunodeficiency. We expect to proceed with the creation of a biobank of dried blood spots from neonates that could contribute to the validation of the neonatal screening for primary combined immunodeficiencies, and of biological samples of affected patients to be analyzed for a possibile defect of the immune system in the respect of the National standards of quality. In patients with a still undefined genetic condition, we expect to perform genomic analysis using a targeted panel or a whole genome approach, then expanding the characterization of affected patients with immunological functional studies. In the case the genetic studies will test negative, we propose to study somatic mutations in specific cell lineage. We will similarly intend to explore epigenetics changing to explain variability in expressivity. We expect the need to characterize the molecular pathways of the identified genetic defects by performing functional studies. We hypotize that the discussion and the study of complex cases among the Italian

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Centers will allow to get a diagnosis and to propose a targeted treatment. The latter possibility opens the way to the proposal of clinical trials to investigate novel therapeutical strategies for rare diseases.

## 5.5 Methodologies and statistical analyses

### Methods of data collection

All the IPINeT Centers are entitled to recruit patients to the VCS-platform according to eligibility criteria. Information on patients' demographic data, family and personal clinical history along with immunological laboratory finding and, when-ever available, genetic characterization and instrumental investigations, according with current guidelines and/or local standard of care, as well as details on past and current treatments, will be prospectively collected in an electronic Case Report Form (eCRF). Descriptive analysis will be conducted every 6 months to oversight data quality and the study population for identification of inconsistent and/or missing data patterns, outliers, and potential biases.

To produce many different T cell receptors (TCRs), DNA rearrangement takes place in thymocytes, generating in each cell a different mixture of a TCR variable (V), diversity (D) and joining (J) series. The residual DNA, after V(D)J recombination, gives rise to circular DNA byproducts, namely TRECs. These are indicators for recently produced naïve T cells. TREC and control gene are measured using target sequence-specific primers and probes containing specific fluorescent dyes. TRECs are easily identified in lymphocytes by a PCR test utilizing primers amplifying a fragment spanning the joint of the circle. Absent/Low TRECs (below a cut off threshold) suggest low thymic output of naïve T cells. T

Next generation sequencing will be performed using the diagnostic facilities in the single centers by means of S5 Studio Thermofisher and Illumina platforms. Gravely ill infants will be selected to receive rapid whole-genome sequencing. Trio EDTA-blood samples will be evaluated where possible. Genomic DNA isolated with standard methods, will be fragmented by sonication, and bar-coded. Paired-end, PCR-free libraries were prepared for at least 40-fold coverage with Illumina instruments. Nucleotide and structural variants will be automatically annotated and ranked by prioritizing high-value diagnostic candidates using Opal Clinical (Fabric Genomics) and manually interpreted iteratively by clinical molecular geneticists according to standard clinical guidelines.

Flow cytometric analysis will be used for lymphocytes subpopulation characterization, apoptosis and proliferation studies, as well as for analysis of protein phosphorylation

Transcriptomic studies will be applied using Affymetrix platform for gene expression analysis

Proteomic studies will be performed using Quanterix, Luminex and platforms

Functional analysis will be conducted by flow-cytometry assays, Western-Blott, ELISA or Luminx analysis, Real-Time PCR studies.

Genome-wide DNA methylation analysis will be performed on whole blood sample using Illumina 850K microarrays. Transcriptional correlation will be verified using quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. In vitro experiments will be performed to analyze the association of functional defects with candidate epigenetic markers. miRNA libraries will be constructed and analyzed by NGS. The comparative analysis of miRNA levels across samples will be performed with edgeR, a statistical package based on generalized linear models. The potential role, the target genes, and the pathways in which DEmiRNA identified by NGS are involved, will be studied by bioinformatic tools (Gene Ontology, KEGG frequencies). Selected miRNAs will be validated by qRT-PCR (using 2-DDct normalization).



### Statistic plan

Data will be analyzed with appropriate statistical tests by IBM-SPSS® ver. 28.1 (IBM-SPSS Inc. Chicago, Illinois) and Stata® ver. 17.0 (Stata Corporation, College Station, Texas) software.

The incidence of events can be measured through Incidence Rate with relative confidence intervals computed on the Poisson distribution; the Incidence Rate Ratios will be finally computed to compare incidence rates. Further statistical models can be developed for the estimation of factors associated to the occurrence of the event and to the outcome of interest.

For a potentially infinite population of subjects, at least 138 patients will be enrolled in a clustered sampling of the clinical



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

centers involved, with a 10% proportion of IEI (expected frequency), design-effect =1, acceptable margin of error =5% (95% CI). For this calculation the StatCalc software of Epi Info © ver.7.2 will be used.

### Statistical analysis

Continuous variables will be analyzed according to descriptive statistics (mean and standard deviation in case of a normal distribution or median and interquartile range otherwise).

Categorical variables will be examined according to frequency distribution.

Statistical tests for comparing potential differences among groups will be carried out where applicable. More precisely: Chi-squared test and/or Fisher's exact test for categorical variables; t-test for continuous variables normally distributed and in the presence of homogeneity of variances; Welch's t-test when the homogeneity assumption of variances is not satisfied; U Mann-Whitney for continuous variables in the absence of a continuous distribution; analysis of the variance (ANOVA) and covariance (ANCOVA), Kruskal-Wallis tests are carried out for comparisons among more than 2 groups.

"Time-to-event" variables will be summarized according to survival estimates to a certain event (i.e. PFS, OSR) with relative confidence intervals estimated through Kaplan-Meier method. The log-rank test will be implemented to compare survival curves and Cox regressions (proportional hazard model) will be conducted to identify the associated factors to these endpoints and to derive hazard ratios and their 95% confidence intervals.

Best Overall Response rates will be analyzed using a logistic regression model in order to obtain odds ratios and their 95% confidence intervals. Prognostic factors will be simultaneously tested using a multivariable approach based on Wald statistic.

### Timing of analysis data

Patients with unknown genetic diagnosis will be enrolled during the first 12 months. For SCID newborn screening, samples collection will be performed during the first year and first 6 months of the second year.

During the following 12 months laboratory assays and analysis of data will be performed.



Data for SCID newborn screening will be analyzed during the second half of the second year.

## 5.6 Expected outcomes

- To solve rare and complex clinical cases, in order to accelerate accurate diagnosis and optimize patient's management. Collected data might lead to changes in the recommendations regarding the diagnostic and treatment process in distinct IEs and represent a relevant reference to evaluate efficacy and safety of specific drugs, including experimental/off label treatments and future clinical trials in which patients could be enrolled. Our results might favor a positive IEI healthcare environment for various stakeholders, i.e. patients, treating physicians, researchers, pharmaceutical industry, government institutions and patient organizations.
- Implementation of the TRECs quantification in about half of the Italian screening centers.
- Identification of the "signature" of IEI patients with unknown genetic cause phenotypically similar to the genetic forms
- Evaluation of the role of DNA methylation in the pathogenesis of IEIs
- Reclassification of genetic VUS
- Identification of DE-miRNAs as disease biomarkers
- Characterization of the pathophysiology throughout the analysis of signaling pathways of IEIs
- Identification of biological biomarkers to be used for the diagnosis and the monitoring of patients with rare IEIs

## 5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Enrolled patients may not be representative of the real-world population of patients with undiagnosed IEIs due to uneven distribution of specialty and IPINet centers. Other potential risks are the variability of data collection from each Center, the

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

heterogeneity of laboratory technique according to specific immunological facilities, and variety of therapeutic approaches among different Centers. To address these biases and reduce the risk of misclassification, every effort will be made to standardize data collection (e.g., by using a user-friendly eCRF, checking for precise information and training of site staff). Eligibility criteria will be periodically reviewed.

Given the experience already acquired in other countries, especially in the United States of America, where NBS for primary combined immunodeficiencies has been active for more than ten years, no particular critical issues have been reported. However, some conditions/diseases, such as prematurity, chylothorax, lymphangiectasia and others, can give false positive results due to a para-physiological immaturity of the immune system in premature babies or due to the loss of lymphocytes in the case of abnormalities of the lymphatic system. In any case, the subjects tested positive for newborn screening will be sent to a Regional Reference Center for a second level diagnostic confirmation (second tier test). The 2nd tier test will also allow to identify incomplete forms of SCID, called "leaky" due to a residual presence of T lymphocytes (eg DiGeorge syndrome, lymphopenia conditions). Although for some of these forms there may be no indication for HSCT, their early identification allows for a close clinical follow-up aimed at avoiding or early diagnosing complications which, if not diagnosed and promptly treated, could affect the patients' quality of life in the long term. The method is not more invasive than current standard NBS because the test spot(s) are taken at the same time of routine sampling for standard NBS with no subsequent blood drawing -in healthy newborns- and from the same Guthrie card obtained at birth for standard screening or obtained during routine blood sampling -in SCID/CID patients already diagnosed-. The overall number of false positive individuals is <0.3% in literature.

Limitation in the NGS analysis is mainly lack of CNV (copy number variation) detection. In order to overcome this limit, we are setting up a new pipeline with different softwares trying to highlight these heterozygous deletions/insertions. The main risk associated with the project concerns the sample size. The Units involved in the project are committed to the management of large cohorts of patients affected with the cited rare diseases and are Institutional referring Centers for these disorders. Patients will also be identified among subjects who underwent to VCS. If necessary, we will contact further IPINet Centers to increase the number of patients. A further limitation to the clinical application of a genome-wide DNA methylation assessment is the need to develop unique analytical methylation profiles for each specific IEI disorder, requiring expansion of reference databases and the development of sophisticated, machine-learning-based bioinformatic algorithms. A large-scale disorder-specific reference data set and controls will be developed.

## 5.8 Significance and Innovation



Clinical practice will benefit from the possibility of taking care of IEI patients at early stages of disease and of SCID neonates before the onset of severe infections. Prophylaxis would be administered right after birth and this would keep the patients in a good clinical condition, ready to directly access to definitive therapies (HSCT or GT), if available for the diagnosed condition. Similarly, the VCF -integrating the experience of several leading centers- would allow to shorten elapsed time between the onset of immunodeficiency and the final diagnosis, lowering the morbidity and mortality related to the condition.

Lastly, NBS for SCID based on measurement of TRECs allows early identification, protection from infection, and early treatment of these infants, all anticipated to increase overall survival. Indeed, avoiding acquisition of infections after SCID is diagnosed remains crucial to improve HSCT outcome.

## 5.9 Bibliography

- Bousfiha et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020 Jan;40(1):66-81.

- Tangye et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. J Clin Immunol. 2021 Apr;41(3):666-679.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

-Cirillo et al. Consensus of the Italian Primary Immunodeficiency Network on transition management from pediatric to adult care in patients affected with childhood-onset inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2020 Nov;146(5):967-983.

-Cirillo E et al. Clinical, Immunological, and Molecular Features of Typical and Atypical Severe Combined Immunodeficiency: Report of the Italian Primary Immunodeficiency Network. Front Immunol (2019) 10:1908. doi: 10.3389/fimmu.2019.01908

-Cirillo E et al. DiGeorge-like syndrome in a child with a 3p12.3 deletion involving MIR4273 gene born to a mother with gestational diabetes mellitus. Am J Med Genet A (2017) 173:1913-1918.

-Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: what we've learned. J All Clin Immunol 147, 417-426, 2021

-Ferrari G, et al. Gene therapy using hematopoietic stem and progenitor cells. Nat Rev Genet. 2021 Apr;22(4):216-234.

-Lougari et al. The Italian Registry for Primary Immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet): Twenty Years of Experience (1999-2019). J Clin Immunol. 2020 Oct;40(7):1026-1037.

-Tangye Pai SY et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):434-46. doi: 10.1056/NEJMoa1401177.

-Romano R et al. Epigenetic alterations in Inborn Errors of Immunity. J Clin Med (2022) 11:1261.doi:103390/jcm11051261

-Sadikovic B et al. Clinical epigenomics: genome wide DNA methylation analysis for the diagnosis of Mendelian disorders. Genetics in Medicine (2021) 23: 1065-1074



## 5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

- Clinical and functional evaluation of patients. will be performed in a 2-years project.
- Biological samples storage for the standardization of genetic and functional studies according to the standards of quality.
- DBS collection from SCID/CID patients to define a range of pathological TRECs values.
- Genomic studies for identifying novel genetic variants in uncharacterized IEI patients and disease phenocopies.
- Transcriptome analysis to disclose functional consequences, and/or regulatory genes involved.
- Proteomics approach to reveal disease biomarkers.
- Phosphoproteomics for analysis of protein phosphorylation of specific signaling pathways.
- Disease specific autoantibodies for early identification of autoimmune diseases.
- Molecular, biochemical and immunological studies will unveil significance of biological variants.
- DNA Methylation, miRNA profiling to reveal the role of DNA methylation in the pathophysiology of immunological abnormalities.

Timeline in attached GANTT

### Milestones 12 month

Patients will be enrolled to the IEI-VCS platform during the first 18 month of the project. In the last 6 month statistical analysis will be conducted. Samples obtained from the patients will be collected and analyzed by each Unit for genetic and functional immunological characterization.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

In the first 6 months, participating Units will define an algorithm, to be shared among centers involved in newborn screening, guiding the management of the diagnosis, recall, monitoring and therapeutic approach of patients suspicious for inborn errors of immunity at NBS. After 12 months we assume to have collected at least 10 samples from SCID patients already diagnosed to be used as pathological controls.

#### Milestones 24 month

At 24 months, we will be able to proceed with the analysis of data. Meetings on a regular basis between teams of the 4 Units will allow to verify the progress of the work by integrating the reports of the participants.

After 24 months we assume that o have collected additional 10 samples from SCID patients already diagnosed to be used as pathological controls for the validation of the newborn screening for SCID will be implemented in at least half of the italian population.

#### Gantt chart

GANTT\_7.7-microsoft-surface.pdf

## 5.11 Equipment and resources available

#### Facilities Available

IEI-VCS platform configuration has been commissioned to CINECA, a non-profit consortium supporting the Italian scientific community by supercomputing and scientific visualization tools. All data are collected and shared in anonymized form, in accordance with GDPR and/or local privacy policies. The consultation system will be made available in SaaS (Software-as-a-Service) mode. The platform has protected access mode, structured data collection on simplified eCRF, videoconference system, Web-viewer of diagnostic images (VI).

Unit 1, ASST Spedali Civili of Brescia has a main laboratory the A.Nocivelli Institute for Molecular Medicine that is equipped with the facilities for the banking of biological samples, according to all the standards of quality, and the genetic and functional immunological studies.

Unit 2 San Raffaele Hospital facilities relevant for this project include cell culture rooms, P2 rooms for vector production and cell transduction, immune core lab, molecular biology lab, imaging facility, multi-color flow cytometry and sorting facility, cell storage, and biobanking, nd NGS facility for genetic sequencing.

Unit 3 also utilizes core facilities and services including radioisotope laboratory (tritium, phosphorus, iodine), cell culture laboratory (laminar flow hood, CO2 incubator), laboratory for signal transduction studies, molecular biology studies, sequencing core facility, spectrophotometer and ImageQuant 350 system.

The Federico II University Hospital has two main laboratories, including a laminar flow decontaminated environment.

Available equipments are flow cytometer, power supply, PAGE apparatus, thermocycler, laminar flow hood, beta counter, cell incubator, microscopes, confocal microscopy, centrifuges, ultracentrifuge, freezers (-80°C and -20°C).



The TREC analysis will be performed through an automated platform in use in molecular biology laboratories of the network as well as in regional centers for NBS involved in the project once this will be implemented as a diagnostic NBS.

#### Subcontract

miRNA profiling through NGS and DNA methylation studies will be performed by Unit 4 in collaboration with dedicated facilities that will be identified through public selection process. It should be noted that Unit 4 has been collaborating for years with TIGEM, which has acquired experience in the field of miRNA profiling in patients with IEI and performs these assay at competitive prices.

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

Our network is composed of four out of the most renowned Italian Centers for the diagnosis and treatment of IEIs, endorsed

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

by the Ministry of Health and part of the Italian Primary Immunodeficiency Network (IPINet). The network integrates enduring expertise in HTS, pathogenic studies in IELs, human cellular models and newborn screening. The combination of pediatrician and biologists will allow patient recruitment, diagnostic and therapeutic practices and research activities. The multidisciplinary and complementary features of the research team is testified by its individual partners: pediatricians with experience in the diagnosis and treatment of the IELs, also including highly qualified young researchers specifically trained in the field, biologists with experience in molecular and biological processes underlying immunological disorders and geneticists with a strong background in IELs molecular testing.

The tasks will be divided according to different expertises and competences of the 4 Units. Clinical and laboratory assessment will be performed by all the Units. Common platforms and protocols for efficient in vitro functional validation of selected gene defects will be defined. Gene and/or protein expression will be assessed in affected tissues/cells (when available) by qRT-PCR, western blot, flow cytometry and immunohistochemistry. A virtual biomaterial bank will be created for sharing patients' samples between the Units, to be used for functional studies conducted at the individual Center and based on laboratory expertise. All the Units will be involved in the IEL-VCS, for the acquisition of second opinion on complex and poorly defined disorders, and validate DBS. U1 (Brescia) will coordinate data collection and sample sharing among the Units. Set up and validation of TREC assay in the Italian screening Centers and the genetic and biological assays for diagnosis of SCID will be coordinated by Units 1 and 2 (Milan). Functional studies and investigation of genetic variants will be coordinated by U1 and U3 (Rome). U4 (Naples) will coordinate the integration of genomic with transcriptomics and epigenetic studies. All the Units will collect samples from SCID and CID patients at diagnosis, at follow-up and after definitive treatment (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy, immunomodulation targeted treatments). The whole project will be managed in an integrated way, exploiting the support of each participant and merging their expertise to reach the expected objectives. This project has been redacted in complete agreement among all the Partners.

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

### What is already known about this topic?

The spectrum of Inborn Errors of Immunity is continuously evolving and diagnosis may be delayed due to the heterogeneity of manifestations that are not limited to the susceptibility to severe infections but vary from autoimmunity or autoinflammatory disorders, or risk of malignancy. IELs commonly onset in the pediatric age, and the adequate management influences morbidity and mortality during the adult age. Pediatric and adult patients suffering from undefined defects of the immune system are at major risk of developing life-threatening unrecognized infections, immune-dysregulation diseases, or malignancies at any age.



(Tangye et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. J Clin Immunol. 2021 Apr;41(3):666-679.)

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

The term "Inborn errors of immunity" (IEI) refers to a wide group of inherited defects of the innate and/or adaptive immune system, caused by a quantitative and/or functional defect of one or more immune system components. The classification of IEI is constantly updated, with more than 450 monogenic IELs described so far. Susceptibility to recurrent and/or severe infectious diseases has historically been recognized as the main hallmark of IEI. However, over the last decades, it has become increasingly evident that IELs might be characterized by an immune-dysregulatory clinical picture, including autoimmunity, hyper/auto-inflammation, lymphoproliferation and malignancy, which might represent the sole initial manifestation in about 20% of patients. Due to the complexity and heterogeneity of IEI clinical spectrum, diagnosis might be difficult. On the other hand, although challenging, an early IEI diagnosis is ever more crucial to prevent complications development and organ damage.

### What this research adds?



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

The investigation and the characterization of the natural history of primary immunodeficiencies and the molecular mechanisms that underly the defects of the immune system may pave the way to the identification and study of novel therapeutic targeted strategies. Moreover, the progresses of the IELs research may allow the adoption of best practices in the cure of the affected patients and in the prevention of complications from childhood to adulthood in all the Italian regions. (Cirillo et al. Consensus of the Italian Primary Immunodeficiency Network on transition management from pediatric to adult care in patients affected with childhood-onset inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2020 Nov;146(5):967-983.)

#### **Details on what this reasearch adds**

Knowledge emerging from this study will pave the way to improve early identification of IEL patients, to increase diagnostic rate for patients with complex, atypical and yet undiagnosed conditions. Furthermore, it will contribute to a better elucidation of the pathogenesis and of the mechanisms underlying the phenotypic clinical and immunological variability of IELs in the perspective of a precision-medicine approach. Biological biomarkers and prognostic indicators identified through genetic and epigenetic studies will provide insights for targeted novel therapies, to reduce the costs of patients management and to better understand the disease pathogenesis.

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



In Italy, the minimal prevalence of primary immunodeficiencies has been estimated to be 5.1 per 100.000 habitants. The process of diagnosis of IELs may start with a tentative diagnosis, but this may cause a diagnostic delay that may worsen the morbidity and mortality rate. a systematic and planned approach is warranted to continuously reevaluate the natural history of the immunological condition to get a definitive diagnosis that could optimize the therapeutic management of each patient. Throughout the use of the IPINet VCS-platform, and thanks to the Newborn Screening, still undiagnosed patients with these rare but chronic conditions will be studied, thus allowing a both clinical and genetic diagnostic process that may be cost-effective and timesaving for the National Health System.

(Lougaris et al. The Italian Registry for Primary Immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet): Twenty Years of Experience (1999-2019). J Clin Immunol. 2020 Oct;40(7):1026-1037.)

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

IEL patients may present with complicated severe infections at onset, which require aggressive anti-infectious therapy and prolonged hospitalization until the immunological defect is identified and appropriate prophylaxis and/or definitive therapies are applied. These treatments and hospitalization are usually costly for the local health system. Of course, the possibility of identifying these children at birth (by a national newborn screening program) or shortening the diagnostic delay by implementing the cooperation of national experts in the field (through the IPINet VCF-platform) are cost-effective measures that allow to reduce the initial phase of complications and thus improve the global management of these patients.



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## 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	450.000,00	0,00	450.000,00	50,00
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	242.352,00	0,00	242.352,00	26,93
3c Model Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	0,33
4 Subcontracts *	28.800,00	0,00	28.800,00	3,20
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	26.000,00	0,00	26.000,00	2,89
7 Travels	24.400,00	0,00	24.400,00	2,71
8 Publication Costs	37.500,00	0,00	37.500,00	4,17
9 Dissemination	23.900,00	0,00	23.900,00	2,66
10 Overheads *	59.048,00	0,00	59.048,00	6,56
11 Coordination Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	0,56
<b>Total</b>	<b>900.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>900.000,00</b>	<b>100,00</b>

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

Report the Co-Funding Contributor:

No cofunding

Budget Justification	
1 Staff Salary	Not requested
2 Researchers' Contracts	Research Contracts for post-doctoral fellowships for the whole the duration of the project.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not requested
3a.2 Equipment (buying)	Not requested
3b Supplies	Material for lab investigation, biological sample collection and storing, miRNeasy Kit, Truseq small RNA sample preparation kit, antibodies and other reagentes for second leve immunological evaluations and histocytometry
3c Model Costs	Establishmentn of selected cell lines



*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-MR1-2022-12376594

**Call section:** Malattie Rare

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BADOLATO RAFFAELE

4 Subcontracts	miRNA profiling through NGS and bioinformatic analysis performed by Tigem Laboratories (costs 100 euros/sample; about 240 blood and tissue samples)
5 Patient Costs	Not requested
6 IT Services and Data Bases	Costs related to the development of the database and VCS management
7 Travels	Partecipation to scientific meeting and conference related to study project
8 Publication Costs	Publication of scientific papers
9 Dissemination	Registration to scientific meeting and conference related to study project for data dissemination
10 Overheads	Institutional overhead according to project guidelines: up to 7% of the MOH funding
11 Coordination Costs	Coordination of meetings, organization of scientific web conferences

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Proposed total budget UO1 Institution: 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	90.000,00	0,00	90.000,00	45,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	60.000,00	0,00	60.000,00	30,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	9.000,00	0,00	9.000,00	4,50
7 Travels	6.000,00	0,00	6.000,00	3,00
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	5,00
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	3,00
10 Overheads	14.000,00	0,00	14.000,00	7,00
11 Coordination Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	2,50
<b>Total</b>	<b>200.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>200.000,00</b>	<b>100,00</b>



*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-MR1-2022-12376594



**Call section:** Malattie Rare

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BADOLATO RAFFAELE



## Budget Justification

1 Staff Salary	Not requested
2 Researchers' Contracts	Three research fellowships in accordance with the project duration
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not requested
3a.2 Equipment (buying)	Not requested
3b Supplies	Plasticware for molecular/cellular and biochemical analysis, cryotubes. Serum, Medium and growth factors for cell cultures; Nucleic acid isolation kits, biological sample collection and storing, cytokines; Enzymes and reagents for molecular biology
3c Model Costs	Not requested
4 Subcontracts	Not requested
5 Patient Costs	Not requested
6 IT Services and Data Bases	Costs related to the development of databases, including VCS
7 Travels	Participation to scientific meeting and conference related to the study project
8 Publication Costs	Publication of scientific papers
9 Dissemination	Registration to scientific meetings and conferences related to the study project for data dissemination
10 Overheads	Calculated as 7% of the MOH funding
11 Coordination Costs	Meeting and operative activities coordination

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE



Proposed total budget UO2 Institution: IRCCS Ospedale San Raffaele (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	47,06
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	70.000,00	0,00	70.000,00	41,18
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	2.500,00	0,00	2.500,00	1,47
8 Publication Costs	4.000,00	0,00	4.000,00	2,35
9 Dissemination	2.500,00	0,00	2.500,00	1,47
10 Overheads	11.000,00	0,00	11.000,00	6,47
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>170.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>170.000,00</b>	<b>100,00</b>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Budget Justification	
1 Staff Salary	Not requested
2 Researchers' Contracts	Contract for one additional research collaborator to hire for the duration of the project.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not requested
3a.2 Equipment (buying)	Not requested
3b Supplies	Reagents for lab investigation, biological sample collection and storing, PCR kit for TREC determination, antibodies and other reagents for further immunological and molecular evaluation.
3c Model Costs	Not requested
4 Subcontracts	Not requested
5 Patient Costs	Not requested
6 IT Services and Data Bases	Not requested
7 Travels	Partecipation to scientific meeting and conference related to the study project
8 Publication Costs	Publication costs of scientific papers (open access fees)
9 Dissemination	Registration to scientific meeting and conference related to study project for data dissemination
10 Overheads	Institutional overhead according to project guidelines
11 Coordination Costs	Not requested



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Proposed total budget UO3 Institution: Università Roma Tor Vergata (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	100.000,00	0,00	100.000,00	58,82
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	32.352,00	0,00	32.352,00	19,03
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	8.000,00	0,00	8.000,00	4,71
7 Travels	5.100,00	0,00	5.100,00	3,00
8 Publication Costs	8.500,00	0,00	8.500,00	5,00
9 Dissemination	5.100,00	0,00	5.100,00	3,00
10 Overheads	10.948,00	0,00	10.948,00	6,44
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>170.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>170.000,00</b>	<b>100,00</b>



*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-MR1-2022-12376594



**Call section:** Malattie Rare

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BADOLATO RAFFAELE



### Budget Justification

1 Staff Salary	Not requested
2 Researchers' Contracts	Three research contracts to hire for the duration of the project
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not requested
3a.2 Equipment (buying)	Not requested
3b Supplies	Plasticware for molecular/cellular and biochemical analysis, cryotubes. Serum, Medium and growth factors for cell cultures; Antibodies for flow cytometry, WB and other reagents for second level immunological evaluations; Shipping cost of supplies
3c Model Costs	Not requested
4 Subcontracts	Not requested
5 Patient Costs	Not requested
6 IT Services and Data Bases	Costs related to the development of databases, including VCS management
7 Travels	Partecipation to scientific meeting and conference related to the study project
8 Publication Costs	Publication of scientific papers
9 Dissemination	Registration to scientific meetings and conferences related to the study project for data dissemination
10 Overheads	Institutional overhead according to project guidelines
11 Coordination Costs	Not requested



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Proposed total budget UO4 Institution: Azienda ospedaliera Universitaria Federico II (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	180.000,00	0,00	180.000,00	50,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	80.000,00	0,00	80.000,00	22,22
3c Model Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	0,83
4 Subcontracts	28.800,00	0,00	28.800,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	9.000,00	0,00	9.000,00	2,50
7 Travels	10.800,00	0,00	10.800,00	3,00
8 Publication Costs	15.000,00	0,00	15.000,00	4,17
9 Dissemination	10.300,00	0,00	10.300,00	2,86
10 Overheads	23.100,00	0,00	23.100,00	6,42
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>360.000,00</b>	<b>0,00</b>	<b>360.000,00</b>	<b>100,00</b>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

Budget Justification	
1 Staff Salary	Not requested
2 Researchers' Contracts	Contract renewal for the responsible of the Unit 4 and contracts for additional research collaborators under 40 to hire for all the duration of the project. Additional expert collaborators
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not requested
3a.2 Equipment (buying)	Not requested
3b Supplies	Reagents for lab investigation, biological sample collection and storing, miRNeasy Kit, Truseq small RNA sample preparation kit, antibodies and other reagents for further immunological and molecular evaluations, toner.
3c Model Costs	Establishment of selected cell lines
4 Subcontracts	miRNA profiling through NGS and bioinformatic analysis performed in out sourcing (about costs 100 euros/sample); methylation profiling in out sourcing.
5 Patient Costs	Not requested
6 IT Services and Data Bases	Costs related to the development of the database and VCS management
7 Travels	Participation to scientific meeting and conference related to the study project
8 Publication Costs	Publication of scientific papers
9 Dissemination	Registration to scientific meeting and conference related to study project for data dissemination
10 Overheads	Institutional overhead according to project guidelines after excluding subcontract costs
11 Coordination Costs	Not requested



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

## Principal Investigator Data

Cognome: BADOLATO  
 Nome: RAFFAELE  
 Genere: M  
 Codice fiscale: BDLRFL65P24C352X  
 Documento: Carta d'identità, Numero: CA06259AN  
 Data di nascita: 24/09/1965  
 Luogo di nascita: Catanzaro  
 Provincia di nascita: CZ  
 Indirizzo lavorativo: P.le Spedale civili 1  
 Città: Brescia  
 CAP: 25123  
 Provincia: BS  
 Email: raffaele.badolato@gmail.com  
 Altra email: raffaele.badolato@unibs.it  
 Telefono: +393476901511  
 Qualifica: Professore ordinario di Pediatria / Responsabile UOC  
 Struttura: Clinica pediatrica  
 Istituzione: Università degli Studi di Brescia  
 Datore/ente di lavoro? Yes  
 Datore/ente di lavoro SSN? No  
 Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università degli Studi di Brescia  
 Nome istituzione SSN: ASST Spedali civili  
 Tipo contratto: Professore Ordinario convenzionato SSN con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore

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

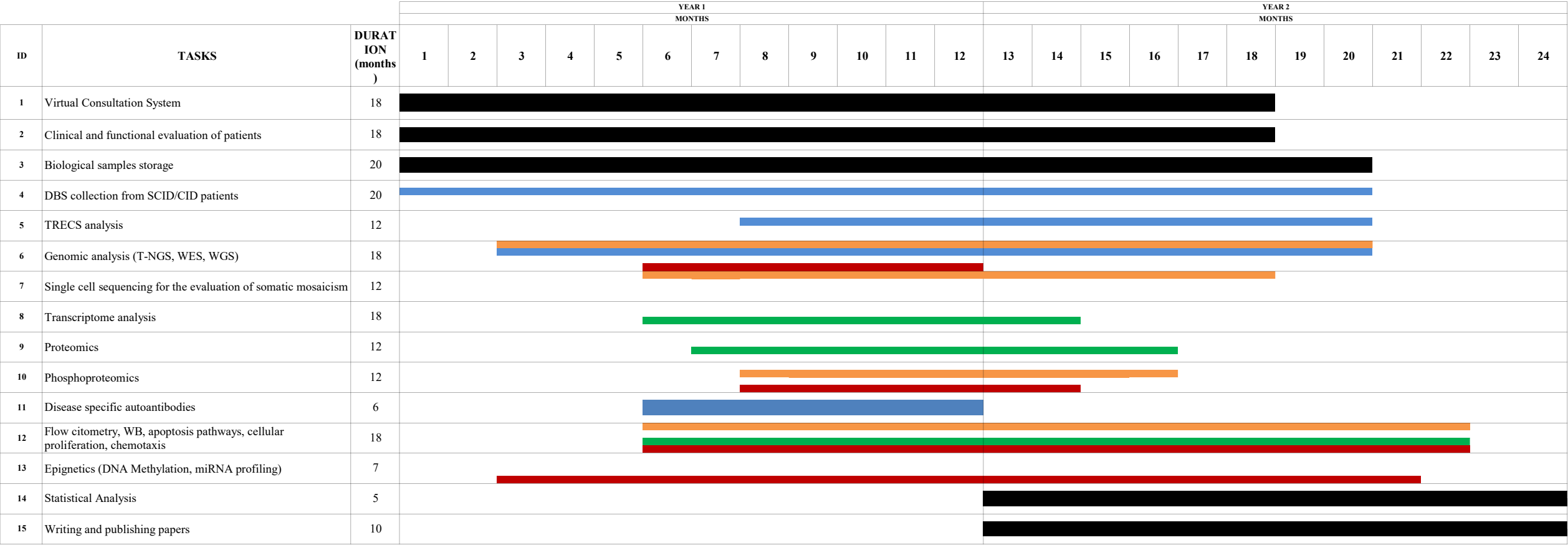
By submitting this proposal, I declare that no significant part or parts of it are recipient of any other public or private funding and that consequently there isn't any so-called double financing pursuant to art. 9 of Regulation (EU) 2021/241, i.e. that there is no duplication in the financing of the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

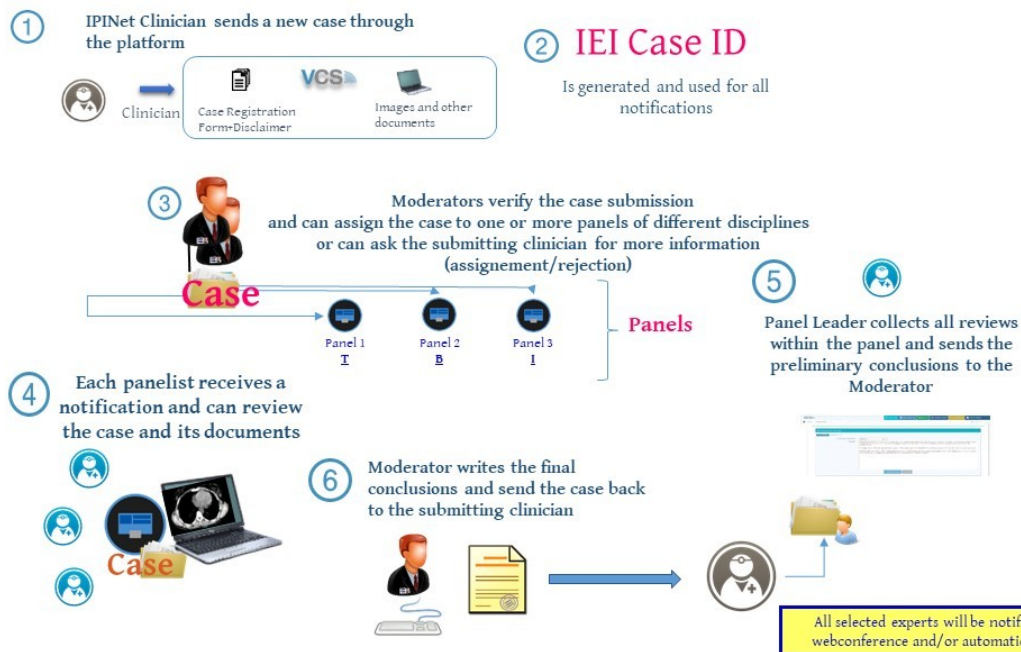
 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-MR1-2022-12376594	<b>Call section:</b> Malattie Rare
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BADOLATO RAFFAELE

**Project validation result**

---







Patients enrolled (n)	68
Active panelists (n)	27
Main Clinical features of the enrolled patients (%)	
Familiarity for IEIs	25%
Infections	80%
Immunedysregulation	31%
Interrater Agreement	>90%