

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

Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto Giannina Gaslini** e il Principal Investigator della ricerca **Carlo Dufour**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Rare** con codice WFR **PNRR-MR1-2023-12377081**, dal titolo **“Empowering the clinical management of BMFs through a biological and genetically driven pediatric and adult national network.”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

Premesso che

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue tra

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

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto Giannina Gaslini** del progetto, rappresentato dal Dott. **Renato Alberto Mario Botti** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **00577500101** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **Carlo Dufour** (codice fiscale **DFRCRL57C11D9690**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MR1-2023-12377081** dal titolo "**Empowering the clinical management of BMFs through a biological and genetically driven pediatric and adult national network.**"

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 **Istituto Giannina Gaslini** codice fiscale **00577500101**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **Carlo Dufour**, codice fiscale **DFRCRL57C11D9690**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MR1-2023-12377081** dal titolo "**Empowering the clinical management of BMFs through a biological and genetically driven pediatric and adult national network.**", nell'ambito della realizzazione degli obiettivi

previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

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

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

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 31 agosto 2024, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto-beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
 - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
 - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto attuatore-beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
 - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
 - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Ex DGRIC che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
 - g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **€711.000,00 (settecentoundicimila/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca

biomedica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

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

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

Art. 8 Valutazione finale

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

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

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

anche online, sia sul web che sui social media.

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

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

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

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

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

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

per il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto Giannina Gaslini,**
Renato Alberto Mario Botti, codice fiscale **BTTRTL57T30Z614H** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **Carlo Dufour**, codice fiscale **DFRCRL57C11D9690**



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

1 - General information

Project code: PNRR-MR1-2023-12377081

Project topic: B2) Malattie rare: sviluppo di soluzioni trasversali che possano avere impatto su molteplici patologie in termini di ricerca e assistenza

PI / Coordinator: Dufour Carlo

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Call section: Malattie Rare

Proposal title: Empowering the clinical management of BMFs through a biological and genetically driven pediatric and adult national network.

Duration in months: 24

MDC primary: Ematologia e Immunologia

MDC secondary: Pediatria

Project Classification IRG: Healthcare Delivery and Methodologies

Project Classification SS: Community-Level Health Promotion - CLHP

Project Keyword 1: Studies of the adoption and dissemination of health-risk behavior preventive interventions and services or adherence to treatment and/or complementary treatments

Project Request:

Animals:

Humans:

Clinical trial:

Project total financing request to the MOH: € 711.000

Free keywords: Rare disorders, telemedicine, artificial intelligence, national network, constitutional bone marrow failure

Declarations

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

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

Constitutional Marrow Failure syndromes (CMFs) are genetic diseases that may present with marrow failure (MF) without other signs or symptoms, mimicking the diagnosis of acquired idiopathic forms. In some patients a genetic cause cannot be found and the disease is classified as idiopathic. This project will focus on identification of known and unknown forms in the setting of MF and/or autoimmune and idiopathic cytopenias, on improvement of knowledge of clinical phenotypes and optimization of diagnostic work-up, including application of artificial intelligence, in order to administer disease specific treatments to patients. Since CMFs are very rare diseases, this aim will be reached thanks to the establishment of a National Network that at first will be focused on the studies of few diseases and eventually to all the CMFs as an extension of this project. To favorite the network and benefit patients, digitalization of clinical and molecular data and telemedicine will be implemented.

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 - Istituto Giannina Gaslini	00577500101	Dipartimento Emato-Oncologia	PI		X
2 - Università degli studi di Verona	93009870234	Department of Engineering for Innovation Medicine	UO		
3 - Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon	06854100630	Dipartimento di oncologia, ematologia e terapie cellulari	UO	X	X
4 - AORN San Giuseppe Moscati	01948180649	Hematology and Bone Marrow Transplant Unit	UO	X	X



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - FIOREDDA FRANCESCA	Istituto Giannina Gaslini	Co-PI
2 - SAVOIA ANNA	Università degli studi di Verona	Coordinator of research activities of the Verona Unit
3 - Risitano Antonio Maria	AORN San Giuseppe Moscati	Coordinator of research activities of the Avellino Unit
4 - UVA PAOLO	Istituto Giannina Gaslini	Bioinformatics Expert
5 - Menna Giuseppe	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon	Coordinator of research activities of the Napoli Unit
6 Under 40 - Giagnuolo Giovanna	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon	Napoli Unit - Collaborator under 40
7 Under 40 - FRIERI CAMILLA	AORN San Giuseppe Moscati	Avellino Unit - collaborator under 40

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - FIOREDDA FRANCESCA	X			07/09/1964	F
2 - SAVOIA ANNA				18/01/1960	F
3 - Risitano Antonio Maria				11/04/1973	M
4 - UVA PAOLO				14/05/1972	M
5 - Menna Giuseppe				26/07/1956	M
6 Under 40 - Giagnuolo Giovanna				07/08/1983	F
7 Under 40 - FRIERI CAMILLA				12/02/1989	F

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 - ROSSITTI EMANUELA	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon	24/10/1991	F	Additional collaborator under 40 to hire - Naples Unit	MD	Residency in Pediatrics - University of Naples Federico II
1 - Fiumana Giulia	Istituto Giannina Gaslini	16/07/1993	F	Additional collaborator under 40 to hire - Genoa Unit	MD	Residency in Pediatrics - University of Modena and Reggio Emilia
2 - GAGLIARDI MARIACHIARA	AORN San Giuseppe Moscati	04/01/1992	F	Additional collaborator under 40 to hire - Avellino Unit	Biologist	Specialization on going at University of Salerno

2.1 Administrative data of participating



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Operative Unit Number 1:

Address: IRCCS Istituto Giannina Gaslini
L.go G. Gaslini 5
16147 Genova - Italy

PEC: direzionegenerale@pecgaslini.it

Operative Unit Number 2:

Address: Università degli Studi di Verona
Via dell'Artigliere 8
37129 Verona - Italy

PEC: ufficio.protocollo@pec.univr.it

Operative Unit Number 3:

Address: AORN Santobono Pausilipon
Via Teresa Ravaschieri già via della Croce Rossa 8
80122 Napoli - Italy

PEC: santobonopausilipon@pec.it

Operative Unit Number 4:

Address: AORN San Giuseppe Moscati
Plesso Città Ospedaliera
Contrada Amoretta
83100 Avellino - Italy

PEC: protocollo.generale@pec.aornmoscati.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: None

PEC: NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Dufour

First Name: Carlo

Title: Principal investigator

Nationality: Italiana

Date of birth: 11/03/1957

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

Scopus Author Id:7102987700

ORCID ID:0000-0002-5980-5474

RESEARCH ID:AAB-1000-2021

Last name at birth: Dufour

Gender: M

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Genova

Contact address

Current organisation name: Istituto Giannina Gaslini

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento Emato-Oncologia

Street: L.go G. Gaslini 5,

Postcode / Cedex: 16147

Phone:+393356842089

Town: Genova

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genoa- Genoa- Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical degree	1976	1984
University of Genoa - Genoa -Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization in pediatrics	1985	1989
Haematology Department, Hammersmith Hospital, University of London - London - UK	Master's Degree / Laurea Magistrale	Master in Haematology	1992	1993
University of Genoa - Genoa -Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization in clinical and laboratory hematology	1993	1997

Personal Statement:

The present project is tailored on the unmet need of the appropriate diagnosis and management of CMFs, a group of rare disorders, often misdiagnosed , with a high rate of morbidity and mortality. The project, via telemedicine and artificial intelligence tools, aims to create a nationwide service that in the future will enable also local centres to recognize and efficiently manage CMFs patients . Most if not all the top national players, with their high specific qualifications, are involved in the different aspects of the projects and this will significantly raise the chances of success.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Department of Hemato-Oncology-SCT	Genoa Italy	Director	2022	2023
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Hem-Onc-Stem Cell Transplantation Pole	Genoa -Italy	chairman	2018	2021
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Hematology Unit	Genoa - Italy	Chairman	2014	2023
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Clinical and experimental Hematology Unit	Genoa- Italy	Chairman	2012	2022
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Hematology Unit	Genoa - Italy	Head of the Unit	2001	2012
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Pediatric Hematology Unit	Genoa - Italy	Consultant	2001	2007
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Hemato-Oncology Unit	Genoa - Italy	Registrar	1990	1994
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Pediatric Gastroenterology Unit	Genoa-Italy	Registrar	1989	1990
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Intensive Neonatal Care Unit	Genoa - Italy	Registrar	1989	1989

Other awards and honors

Expert Evaluator: EHA, ASH, French Registry for Rare diseases, Fanconi Anemia Research Fund.

Discovery Award for identification of Fanconi anemia gene T. Fanconi Anemia Research Fund, 2015.

Award for scientific contribution in Fanconi Anemia ¿Fundacion en la Anemia de Fanconi¿ 2019.

Van Bekkum award, EBMT. For best scientific communication of the year, Prospective randomized trial RACE (Comparison of classical IST ± Eltrombopag) in Severe Aplastic Anemia. 2020

Other CV informations

none

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Stem Cell Transplantation for Diamond¿Blackfan Anemia. A Retrospective Study on Behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT)	Article	274.e1-274.e5	27	2021	10.1016/j.jct.2020.12.024	33781541	9	L
Hematopoietic stem cell transplantation for classical inherited bone marrow failure syndromes: an update	Review	911-925	14	2021	10.1080/17474086.2021.1977119	34488529	1	L
Genetic screening of children with marrow failure. The role of primary Immunodeficiencies	Article	1077-1086	96	2021	10.1002/ajh.26242	34000087	9	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Autoimmune cytopenias (AIC) following allogeneic haematopoietic stem cell transplant for acquired aplastic anaemia: a joint study of the Autoimmune Diseases and Severe Aplastic Anaemia Working Parties (ADWP/SAAWP) of the European Society for Blood and Marrow	Article	441-451	55	2020	10.1038/s41409-019-0680-4	31554929	27	L
Allogeneic stem cell transplantation for acquired pure red cell aplasia	Article	E294-E296	94	2019	10.1002/ajh.25609	31396977	8	L
Outcome of patients with Fanconi anemia developing myelodysplasia and acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis on behalf of EBMT group	Article	809-816	95	2020	10.1002/ajh.25810	32267023	27	L
Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: a retrospective analysis and a review of the literature by the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Tran	Article	1796-1809	55	2020	10.1038/s41409-020-0863-z	32203264	29	L
Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: A Severe Aplastic Anemia Working Party T	Article	1223-1231	105	2020	10.3324/HAEMATOL.2019.222562	31582549	31	L
Stem cell transplantation for congenital dyserythropoietic anemia: An analysis from the european society for blood and marrow transplantation	Article	e335-e339	104	2019	10.3324/haematol.2018.206623	30679331	17	L
Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita	Article	110-118	183	2018	10.1111/bjh.15495	29984823	52	L
Transplant results in adults with Fanconi anaemia	Article	100-109	180	2018	10.1111/bjh.15006	29094350	25	L
Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia	Review	105-114	54	2017	10.1053/j.seminhematol.2017.04.004	28637614	76	L
Autoimmune neutropenia of childhood secondary to other autoimmune disorders: Data from the Italian neutropenia registry	Article	E546-E549	92	2017	10.1002/ajh.24803	28567966	8	L
Long-term use of pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia: Clinical and pharmacokinetic data	Article	2178-2181	128	2016	10.1182/blood-2016-07-727891	27621310	8	L
Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Associa	Article	666-671	91	2016	10.1002/ajh.24373	27013026	31	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini	Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Pa	Article	585-594	171	2015	10.1111/bjh.13614	26223288	154	F
Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: An analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation	Article	1885-1892	126	2015	10.1182/blood-2015-02-628859	26185129	78	L
Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant	Article	565-573	169	2015	10.1111/bjh.13297	25683884	113	F

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

** Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
Stem Cell Transplantation for Diamond-Blackfan Anemia. A Retrospective Study on Behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT)	Article	274.e1-274.e5	27	2021	10.1016/j.jtct.2020.12.024	33781541	9	
Genetic screening of children with marrow failure. The role of primary Immunodeficiencies	Article	1077-1086	96	2021	10.1002/ajh.26242	34000087	9	
Outcome of patients with Fanconi anemia developing myelodysplasia and acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis on behalf of EBMT group	Article	809-816	95	2020	10.1002/ajh.25810	32267023	27	
Idiopathic neutropenia of infancy: Data from the Italian Neutropenia Registry	Article	216-222	94	2019	10.1002/ajh.25353	30456824	17	
Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita	Article	110-118	183	2018	10.1111/bjh.15495	29984823	52	
Long-term use of pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia: Clinical and pharmacokinetic data	Article	2178-2181	128	2016	10.1182/blood-2016-07-727891	27621310	8	
Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Associa	Article	666-671	91	2016	10.1002/ajh.24373	27013026	31	
Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Pa	Article	585-594	171	2015	10.1111/bjh.13614	26223288	154	



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: An analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation	Article	1885-1892	126	2015	10.1182/blood-2015-02-628859	26185129	78
Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant	Article	565-573	169	2015	10.1111/bjh.13297	25683884	113

** Autocertificated

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

2.3 CO-PI Profile

Last Name: FIOREDDA

First Name: FRANCESCA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Co-PI

Nationality: Italiana

Date of birth: 07/09/1964

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Genova

Official H index (Scopus or Web of Science): 23.0

Scopus Author Id:6602191097

ORCID ID:0000-0003-1504-5511

RESEARCH ID:ABG-5166-2020

Contact address

Current organisation name: Istituto Giannina Gaslini

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento Emato-Oncologia

Street: L.go G. Gaslini 5

Postcode / Cedex: 16147

Phone:+393493336730

Town: Genova

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genoa- Genoa -Italy	Specialization / Specializzazione	Pediatrics	1996	2000
University of Genoa - Genoa - Italy	Specialization / Specializzazione	Infectious Disease	1989	1993
University of Genoa - Genoa -Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1983	1989

Personal Statement:

The proposed project will mostly benefit of the interaction with the Study Group on Marrow Failure within the AIEOP (Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology) that deals at a nationwide level with the diseases included in the project itself and is chaired by myself who also act as a Chair of the Italian Neutropenia Registry and as CO-PI of this action. In addition my specific expertise and and international contacts in the world od marrow failures will facilitate the development of the project .

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Hematology Unit	Genoa - Italy	Senior doctor	2000	2023
IRCCS Giannina Gaslini Children's hospital	Pediatrics	Genoa - Italy	Junior doctor	1998	2000
IRCCS Giannina Gaslini Children's Hospital	Infectious Disease	Genoa Italy	Junior Doctor	1994	1996

Other awards and honors

none

Other CV informations

none

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action	Article	E872	7	2023	10.1097/HS9.000000000000000872	NOT_FOUND	0	F
Autoimmune Neutropenias: Update on Clinical and Biological Features in Children and Adults	Article	E814	7	2023	10.1097/HS9.000000000000000814	NOT_FOUND	2	F
Diagnosis and management of neutropenia in children: The approach of the Study Group on Neutropenia and Marrow Failure Syndromes of the Pediatric Italian Hemato-Oncology Association (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica - AIEOP)	Article	NOT_FOUND	69	2022	10.1002/psc.29599	35253359	8	F
Late-onset and long-lasting autoimmune neutropenia: An analysis from the Italian Neutropenia Registry	Article	5644-5649	4	2020	10.1182/bloodadvances.2020002793	33206964	15	F
FAS-mediated apoptosis impairment in patients with ALPS/ALPS-like phenotype carrying variants on CASP10 gene	Article	502-508	187	2019	10.1111/bjh.16098	31309545	27	L
Clinical features and therapeutic challenges of cytopenias belonging to alps and alps-related (ARS) phenotype	Article	861-864	184	2019	10.1111/bjh.15178	29527658	12	L
Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita	Article	110-118	183	2018	10.1111/bjh.15495	29984823	52	F
Long-term use of pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia: Clinical and pharmacokinetic data	Letter with Data	2178-2181	128	2016	10.1182/blood-2016-07-727891	27621310	8	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini	Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology	Article	490-495	175	2016	10.1111/bjh.14261	27447678	45	L
Old and new faces of neutropenia in children	Article	789-791	101	2016	10.3324/haematol.2016.142760	27365457	21	L
Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: An analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation	Article	1885-1892	126	2015	10.1182/blood-2015-02-628859	26185129	77	F
Lethal sepsis and malignant transformation in severe congenital neutropenia: Report from the Italian Neutropenia Registry	Article	1110-1112	62	2015	10.1002/pcb.25401	25619745	9	F
Infectious complications in children with severe congenital, autoimmune or idiopathic neutropenia: A retrospective study from the Italian neutropenia registry	Article	410-412	32	2013	10.1097/INF.0b013e3182814b5a	23249920	40	F
Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)	Article	10-17	57	2011	10.1002/pcb.23108	21448998	65	F

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

** Autocertificated

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: SAVOIA

First Name: ANNA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Coordinator of research activities of the Verona Unit

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 18/01/1960

Place of Birth: Verona

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

Scopus Author Id:7007026639

ORCID ID:0000-0002-2407-2696

RESEARCH ID:B-6463-2014

Contact address

Current organisation name: Università degli studi di Verona

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Engineering for Innovation Medicine

Street: Istituti Biologici, Ed 32A - Strada Le Grazie, 8

Postcode / Cedex: 37134

Town: Verona

Phone:+393284695593

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Verona - Verona -Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Genetics	1988	1992
University of Bologna Bologna-Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biology	1979	1987

Personal Statement:

As part of this project whose main goal is to improve the diagnosis and care of patients with CMF, the researcher (Anna Savoia) will coordinate the activities in Aim 1 and Aim 3 (artificial intelligence) of the Research Unit at University of Verona. In particular, she will analyze molecular genetic data and carry out functional assay to evaluate the effect of variants of uncertain significance. Taking advantage of her expertise, she will be directly involved in the study of Fanconi anemia and congenital amegakaryocytic thrombocytopenia.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Verona	Department of Engineering for Innovation Medicine	Verona Italy	full professor	2023	2023
University of Verona	Department of Neuscience, Biomedicine and Movement Sciences	Verona Italy	Full Professor	2022	2023
IRCCS Burlo Garofolo	Medical Genetics Service	Trieste Italy	Biologist	2009	2022
University of Trieste	Department of Medical Sciences	Trieste Italy	Associate Professor	2005	2022
Telethon Institute of Genetics and Medicine - TIGEM	Savoia's Lab	Naples -Italy	Group leader	2001	2005
University of Foggia	School of Medicine	Foggia Italy	Assistant Professor in Biology and medical genetics	1999	2001
DANA FARBER CANCER INSTITUTE	Department of Pediatric Oncology	Boston USA	Visiting scientist	1998	1998
University of Bari	School of Medicine	Bari -Italy	Assistant professor in Biology and Medical Genetics	1996	1999
Hospital for Sick Children	Department of genetics	Toronto -Canada	Visiting Scientist	1993	1994
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	Medical Genetics Service	San Giovanni Rotondo - Foggia -italy	Group leader	1992	2001

Other awards and honors

1988 - Winner of two consecutive scholarship from the Italian Ministry of University to attend the Specialization School in Medical Genetics at the University of Verona in Verona, Italy

1992 - Winner of a three-year post doctoral fellowship from the Canadian Cystic Fibrosis Foundation to work at the Hospital for Sick Children in Toronto, Canada

1998 - Winner of a fellowship from the Italian Federation of Cancer Research (FIRC) to work at the Dana Farber Cancer Institute in Boston, USA

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	IRCCS Burlo Garofolo grant to be transferred to University of Verona	2019	Inherited thrombocytopenia with risk of leukemia: unraveling common pathway for therapeutic approaches (IG 2018 Id.21974).	Coordinator	392.000,00	NA
Telethon foundation	University of Trieste	2014	Combining next generation sequencing with clinical studies to unravel novel inherited thrombocytopenias affecting half of the patients (GGP13082)	Coordinator	58.000,00	NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione CARIPLO	University of Trieste	2012	Deciphering biological and clinicopathological roles of Particle-rich Cytoplasmic Structure (PaCS), a new cell component that is connected to malignancies and to inherited bone marrow failure syndromes at risk of leukemic transformation ((2012-0529).	Coordinator	66.693,00	NA
Italian/Slovenian Interreg Programme 2007-2013	IRCCS Burlo Garofolo	2011	Italian/Slovenian genetic network	Coordinator	141.893,00	NA
Telethon Foundation	University of Trieste	2011	New pharmacological targets in Fanconi Anemia (GGP11076).	Coordinator	122.800,00	NA
Telethon foundation	University of Trieste	2010	A new gene for inherited thrombocytopenias: clinical, pathogenetic and pharmacological studies (GGP10089).	Coordinator	97.500,00	NA
Italian Ministry of Health	IRCCS Burlo Garofolo	2010	Towards development of a next generation sequencing strategy for molecular genetic testing of inherited diseases with blood cell reduction (RF-2010-2309222).	Coordinator	157.900,00	NA
Italian Ministry of University - PRIN 2008	University of Trieste	2008	Inherited thrombocytopenias: better knowledge of pathogenesis and identification of drugs able to improve the platelet count through the use of in vitro models of megakaryocytopoiesis	Coordinator	42.857,00	NA
Bilateral Agreement Italy and USA	University of Trieste	2007	Improving diagnostic skills for inherited thrombocytopenias: identification of "novel" forms and characterization of "classical" forms to develop a DNA microchip	Coordinator	45.000,00	na
TELETHON FOUNDATION	University of Trieste	2006	Role of non muscle myosin iia in MYH9 related disease (GGP06177)	Coordinator	157.800,00	NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Risitano

First Name: Antonio Maria

Last name at birth:

Gender: M

Title: Coordinator of research activities of the Avellino Unit

Country of residence: ITALY

Nationality: Italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 11/04/1973

Place of Birth: Napoli

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

Scopus Author Id:7003716590

ORCID ID:0000-0002-4744-5109

RESEARCH ID:DMY-4965-2022

Contact address

Current organisation name: AORN San Giuseppe Moscati

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hematology and Bone Marrow Transplant Unit

Street: Contrada Amoretta

Postcode / Cedex: 83100

Town: Avellino

Phone:+393475786759

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples "Federico II" Naples Italy	PhD	Philosophy	2002	2006
University of Naples "Federico II" Naples Italy	Specialization / Specializzazione	Hematology	1997	2001
Univesity of Naples "Federico II" Naples Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1991	1997

Personal Statement:

The present project addresses the issues of the appropriate identification of Bone Marrow Failures that as from recent letterature (LJ McReynolds et al., Blood. 2022 Aug 25;140(8):909-921) has relevant impact on the outcome of the treatment since constitutional marrow failure sindromes erroneously diagnosed as acquired Aplastic anemia have a far dismal outcome after hematopoietic Stem Cell transplantation.

This outlines the importance of a correct diagnosis by using the classical(clinical, biochemical Hematologiactal features)and most modern(machine learning)available tools.

The contribution of my Unit consists in providing full clinical and hematological data set of young adult and adult patients with marow failure sindromes that will whiden the spettrum of population to be investigated

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN Moscati	Bone Marrow Transplant Program	Avellino Italy	Director	2020	2023
AORN Moscati Avellino	Hematology and Bone Marrow Transplant Unit	Avellino Italy	Director	2020	2023
Univesity of Naples "Federico II"	Dept. ClinincaI Medicine and surgery	Naples Italy	Associate Professor of Hematology	2018	2023
University of Naples "Federico II"	Dept. clinical Medicine and Surgery, Hematology, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Program	Naples Italy	Director	2015	2020
Univesity of Naples "Federico II"	Dept. ClinincaI Medicine and Surgery, Hematology, Clinical Unit Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Naples - Italy	Head of the Unit	2015	2020
Univesity of Naples "Federico II"	Dept. Clinical Medicine and Surgery	Naples Italy	Assistant Professor	2010	2023
Univesity of Naples "Federico II"	Hematology and BMT Unit	Naples Italy	Clinical Attendant	2009	2010
University of Gulu	Medicine	Gulu Uganda	Invited Professor	2008	2008
Univesity of Naples "Federico II"	Dept. of biochemistry and medical biotechnologies- Hematology and BMT Unit	Naples Italy	Research associate	2007	2009
Univesity of Naples "Federico II"	Sub -Laboratory of experimental Hematology	Naples ITaly	Chief	2005	2023

Other awards and honors

Travel Award of American Society of Hematology for the abstract with the highest score in 2022.

2003 Consultant for NOCR ASH Highlights annual meeting, San Diego.

2006 Award of the *Palasciano* fellowship for distinguished research activity in onco-hematology.

2007 Award of the *Janssen-Cilag* award for the best contribution at the 41st Meeting of the Italian Society of Hematology. 2008 Travel award at the Italian Society of Experimental Hematology X Meeting.

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: UVA

First Name: PAOLO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Bioinformatics Expert

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 14/05/1972

Place of Birth: Livorno

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

Scopus Author Id:6506511066

ORCID ID:0000-0002-9524-8492

RESEARCH ID:A-2877-2011

Contact address

Current organisation name: Istituto Giannina Gaslini

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento Emato-Oncologia

Street: Via Gerolamo Gaslini, 5

Postcode / Cedex: 16147

Town: Genova

Phone:+393207966379

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genoa Italy	Specialization / Specializzazione	School of specialization in Clinical Genetics	2021	2023
Swiss Institute of Bioinformatics, University of Geneva and Lausanne, Swiss	Specialization / Specializzazione	Master in bioinformatics	2002	2004
University of Tours France	PhD	Sciences de la Vie	1999	2002
University of Rome Sapienza	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biological Science	1992	1999

Personal Statement:

Paolo Uva is the Head of the Clinical Bioinformatics group at the IRCCS Gaslini. His activities are focused on the management and analysis of data generated with massive sequencing technology in diverse scientific contexts. Current research is oriented towards the identification of the genetic basis of inherited disorders using genomic sequencing technologies, and the development of FAIR approaches for data management and analysis in biomedical research. Since 2009 he has been involved in the development of reproducible bioinformatics analysis methods for National and International NGS sequencing projects (whome exome and whole genome sequencing, RNA-Seq, miRNA-Seq).

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	Clinical Bioinformatics, Scientific Direction	Genoa Italy	Head of Clinical Bioinformatics	2020	2023
CRS4	Bioinformatics Laboratory	Pula, Cagliari, Italy	Expert researcher, head of Next Generation Sequencing Programme	2016	2019
CRS4	Bioinformatics laboratory	Pula, Cagliari, Italy	Expert researcher	2011	2015
CRS4	Bioinformatics laboratory	Pula, Cagliari Italy	Researcher	2009	2011
IRBM Merck MSD	Bioinformatics	Pomezia (RM) Italy	Researcher	2006	2009

Other awards and honors

- Member of the Executive Committee of the Italian Health Big Data Project
- Abilitazione Scientifica Nazionale, Settore concorsuale 05/I1 Genetica Seconda fascia

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero Sviluppo Economico	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	2022-2025	PIATTAFORMA CLOUD PER LA DIAGNOSTICA AVANZATA BASATA SU DATI CLINICO-OMICI	Coordinator	260.000,00	NA
Progetto Traiettorie 3 PON	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	2023-2027	LIFEMAP: Dalla patologia pediatrica alle malattie cardiovascolari e neoplastiche nell'adulto: mappatura genomica per la medicina e prevenzione personalizzata	Coordinator	5.400.000,00	Na
EraPerMed	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	2022-2025	Personalized medicine for SAIDs	Coordinator	1.000.000,00	NA
5 per mille	IRCCS G. Gaslini	2021-2023	Una piattaforma multi-omica per la medicina di precisione - MORE	Coordinator	340.000,00	NA
POR FESR SARDEGNA 2014 ζ 2020	CRS4	2018-2020	Non Invasive Analysis of Somatic Mutations In Cancer - NIASMIC	Coordinator	380.000,00	NA
ERA-EDTA Research Programme ζ Biomarkers of CDK	CRS4	2016-2018	Genetic modifiers predisposing to CKD in Alport and thin basement membrane nephropathy - COL4Alport (PI: Univ. of Cyprus)	Collaborator	100.000,00	na



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MIUR - Bando Ricerca Finalizzata 2010, RF-2010-2309790	CRS4	2012-2016	Pemphigus vulgaris as a paradigm of autoantibody-mediated organ specific autoimmune disorder: pathophysiology and novel tools for diagnosis and therapy (PI: IDI IRCCS, Roma)	Collaborator	26.000,00	na
MIUR - Bando Giovani Ricercatori 2009, GR-2009-1583774	CRS4	2011-2015	Regenerative potential of the proinflammatory cytokine interleukin 22: towards new therapeutic approaches for diabetic ulcer treatment (PI: IDI IRCCS, Roma)	Collaborator	45.000,00	NA
MIUR - Bando Giovani Ricercatori 2010, GR-2010-2307975	CRS4	2013-2014	Micro-RNAs regulated by the proto-oncogene Pbx1 as therapeutic targets to induce differentiation of cancer cells (PI: Humanitas IRCCS, Milan, IT)	Collaborator	10.000,00	NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Menna

First Name: Giuseppe

Last name at birth:

Gender: M

Title: Coordinator of research activities of the Napoli Unit

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 26/07/1956

Place of Birth: Salerno

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

Scopus Author Id:6602378733

ORCID ID:0000-0002-9099-9772

RESEARCH ID:DGO-1274-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di oncologia, ematologia e terapie cellulari

Street: Vai Posillipo, 226

Postcode / Cedex: 80123

Town: Napoli

Phone:+393485171510

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Cattolica Rome Italy	Specialization / Specializzazione	Pediatric Hematology	1994	1996
University of Naples "Federico II"	Specialization / Specializzazione	Hematology	1989	1993
University of Naples "Federico II"	Specialization / Specializzazione	Pediatrics	1980	1984
University of Naples "Federico II"	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1974	1980

Personal Statement:

The researcher (Menna) will coordinate the activities that concern aims 1 and 2 of RU3; thanks to his expertise in genetics and clinical management of CBF patients he will provide a useful support for clinical and genetic counseling. Furthermore, he will be involved in the development of a telemedicine technology in order to improve the quality of treatment and management of CBF patients regardless of geographical area.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN Santobono Pausilipon	Oncology, Hamatology and cellular therapies	Naples Italy	chair	2020	2023
AORN Santobono Pausilipon	Pediatric Onco-Hematology Unti	Naples Italy	Chair	2016	2023
AORN Santobono Pausilipon	Dept. of Oncology	Naples Italy	Attendant physician	1998	2016
Salerno Hospital	pediatric unit	Salerno Italy	Attendant physician	1984	1998

Other awards and honors

None

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Giagnuolo

Last name at birth: Giagnuolo

First Name: Giovanna

Gender: F

Title: Napoli Unit - Collaborator under 40

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 07/08/1983

Place of Birth: Avellino

Official H index (Scopus or Web of Science): 4.0

Scopus Author Id:56906962300

ORCID ID:0000-0001-9240-0930

RESEARCH ID:K-6962-2016

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di oncologia, ematologia e terapie cellulari

Street: via Posillipo 226

Postcode / Cedex: 80123

Town: Napoli

Phone:+393494250646

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Rome Sapienza - Rome Italy	Specialization / Specializzazione	Pediatric Hematology	2017	2018
University of Naples "Federico II" Naples Italy	Specialization / Specializzazione	Hematology	2010	2019
University of Naples "Federico II" Naples Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and surgery	2002	2009

Personal Statement:

The role of the researcher (Giagnuolo) in the project will concern aims 1 and 2 for RU3; in particular, she will be involved in the early identification of CBF patients that could be eligible to the project and will collaborate to the creation of unique CBF database integrating information from existing registries.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN Santobono Pausilipon	Dept. Oncology	Naples italy	Attendant physician	2016	2023
AORN Santobono Pausilipon	Dept. Oncology	Naples ITaly	Scholarship	2016	2017
Hospital of Cosenza	Hematology Division	Cosenza Italy	Attendant physician	2015	2016

Other awards and honors

Sent date: 10/07/2023 17.01



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

None

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: FRIERI

First Name: CAMILLA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Avellino Unit - collaborator under 40

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 12/02/1989

Place of Birth: Avellino

Official H index (Scopus or Web of Science): 7.0

Scopus Author Id:56790043100

ORCID ID:0000-0001-9348-091X

RESEARCH ID:EVI-5338-2022

Contact address

Current organisation name: AORN San Giuseppe Moscati

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hematology and Bone Marrow Transplant Unit

Street: Via Amoretta

Postcode / Cedex: 83100

Town: Avellino

Phone:+393294470374

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples Federico II Naples Italy	PhD	Biomedical and Surgical Advanced Therapies	2018	2022
University of Naples Federico II Naples Italy	Specialization / Specializzazione	Hematology	2015	2019
University of Rome Sapienza Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2008	2014

Personal Statement:

The role of the researcher in the project will concern aims 1 and 2 for RU4; in particular, she will be involved in the early identification of acquired and constitutional MF patients that could be eligible to the project and will collaborate to the creation of unique CBF database integrating information from existing registries. She will also contribute to the implementation on registry on CBM.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN San Giuseppe Moscati	Hematology Unit	Avellino Italy	Medical Doctor	2022	2023
Hopital Saint Louis	Hematology Unit	Paris France	Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hopitaux	2019	2021
University of Naples Federico II	Hematology Unit	Naples Italy	Medical assistant	2015	2019

Other awards and honors

None

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

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

Last Name: ROSSITTI

First Name: EMANUELA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Additional collaborator under 40 to hire - Naples Unit

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 24/10/1991

Place of Birth: Gragnano

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

Scopus Author Id:0

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di oncologia, ematologia e terapie cellulari

Street: AOU Federico II - Via Sergio Pansini 5

Postcode / Cedex: 81100

Town: Napoli

Phone:+393277385529

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples Federico II	Specialization / Specializzazione	Pediatrics	2018	2023
University of Naples Federico II Naples Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and surgery	2010	2017

Personal Statement:

The researcher will be a pediatrician; she will be involved in some aspects concerning patients management including:

- planning of clinical activities including organization of samples collection
- data collection about patient's personal history, family history, physical examination and laboratory data
- organization of the therapeutic program
- long-term follow-up of patients, also based on the new information that will be available during the study

The professional will cooperate to patients data interpretation in conjunction with staff of other RU, to data collection and entering in national database that will be constructed as one of the aim of this project.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Naples Federico II	Pediatrics	Naples Italy	Residency	2018	2023



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Other awards and honors

September 2019 Winner of the Pediatric Simulation Games 3.0 in Latina

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

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

Last Name: Fiumana

First Name: Giulia

Last name at birth:

Gender: F

Title: Additional collaborator under 40 to hire - Genoa Unit

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 16/07/1993

Place of Birth: Cesena

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

Scopus Author Id:57217178696

ORCID ID:0000-0002-6717-5468

RESEARCH ID:EUW-1959-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto Giannina Gaslini

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento Emato-Oncologia

Street: Azienda ospedaliero universitaria policlinico di modena, via del Pozzo

Postcode / Cedex: 41125

Town: Modena

Phone:+393466714616

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	Specialization / Specializzazione	Pediatrics	2019	2023
University of Ferrara	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2012	2018

Personal Statement:

The researcher will be a pediatrician; she will be involved in some aspects concerning patients management including:

- planning of clinical activities including organization of samples collection
- data collection about patient's personal history, family history, physical examination and laboratory data
- organization of the therapeutic program
- long-term follow-up of patients, also based on the new information that will be available during the study

The professional will cooperate to patients data interpretation in conjunction with staff of other RU, to data collection and entering in national database that will be constructed as one of the aim of this project.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliera- Unversitaria di Modena	Pediatrics	Modena Italy	Residency	2019	2023
Telethon Kids Institute, Perth Children Hospital	Dept. of pediatric and adolescent Hematology , Oncology, Blood and Marrow Transplantation	Perth - Western Australia	Visitor and lab work in the Leukemia and Cancer and genetics team	2019	2019

Other awards and honors

None

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

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

Last Name: GAGLIARDI

First Name: MARIACHIARA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Additional collaborator under 40 to hire - Avellino Unit

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 04/01/1992

Place of Birth: Benevento

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

Scopus Author Id:0

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: AORN San Giuseppe Moscati

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hematology and Bone Marrow Transplant Unit

Street: Via Salvador Allende, 43, 84081 Baronissi SA

Postcode / Cedex: 84081

Town: Salerno

Phone:+393201789559

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Salerno	Specialization / Specializzazione	Clinical Pathologies and Clinical Biochemistry	2023	2023
University of Sannio - Benevento Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology	2015	2022
University of Sannio - Benevento Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnologies	2011	2015

Personal Statement:

The activity of the professional will mainly take place within mostly RU4 that is essentially an adult marrow failure centre. The professional will cooperate to patients data interpretation in conjunction with staff of other RU, to data collection and entering in national database that will be constructed as one of the aim of this project. She will also take care of sample shipping to the unit that will perform genetics, flow cytometry and other analysis.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN S. Giuseppe Moscati	Analysis Laboratory Unit	Avellino, Italy	Volunteer Biologist	2021	2023
University of Aveiro, Portugal	Dept. of biology and CESAM	Aveiro, Portugal	Researcher	2021	2021

Other awards and honors

None

Sent date: 10/07/2023 17.01



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Fiumana Giulia	Consensus Statement on Animals' Relationship with Pediatric Oncohematological Patients, on Behalf of Infectious Diseases and Nurse Working Groups of the Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology	Article	2481	12(7)	2023	10.3390/jcm12072481	37048565	0	F
FRIERI CAMILLA	Nandrolone decanoate: new therapeutic option for telomeropathies?	Article	NOT FOUND	NOT FOUND	2023	10.3324/haematol.2022.282540	36815395	0	F
Risitano Antonio Maria	Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia	Article	11-23	386	2022	10.1056/NEJMoa2109965	NOT_FOUND	61	L
Menna Giuseppe	Diagnosis and management of neutropenia in children: The approach of the Study Group on Neutropenia and Marrow Failure Syndromes of the Pediatric Italian Hemato-Oncology Association (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica - AIEOP)	Article	NOT_FOUND	69	2022	10.1002/pbc.29599	35253359	8	O
FRIERI CAMILLA	Discovering C3 targeting therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Achievements and pitfalls	Article	NOT_FOUND	59	2022	10.1016/j.smim.2022.101618	35764467	5	L
FRIERI CAMILLA	Haploidentical bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia: looking to the future	Article	e629-e630	9	2022	10.1016/S2352-3026(22)00242-3	35907409	0	F
FRIERI CAMILLA	Emerging drugs for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Article	33-43	27	2022	10.1080/14728214.2022.2031973	35078384	5	F
UVA PAOLO	VariantAlert: A web-based tool to notify updates in genetic variant annotations	Article	1808-1815	43	2022	10.1002/humu.24495	36300680	0	O
Risitano Antonio Maria	HLA in AA: innocent bystander or culprit?	Article	2744-2745	138	2021	10.1182/blood.2021014535	34967871	0	F
Risitano Antonio Maria	How we (¿ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future	Article	288-303	196	2022	10.1111/bjh.17753	34355382	19	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Risitano Antonio Maria	Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial	Article	e344-e354	8	2021	10.1016/S2352-3026(21)00028-4	33765419	43	F
Menna Giuseppe	Expanded circulating hematopoietic stem/ progenitor cells as novel cell source for the treatment of TCIRG1 osteopetrosis	Article	74-86	106	2021	10.3324/haematol.2019.238261	31949009	16	O
UVA PAOLO	Connectivity map analysis indicates pi3k/akt/mtor inhibitors as potential anti?hypoxia drugs in neuroblastoma	Article	NOT_FO UND	13	2021	10.3390/cancers13112809	NOT_FOUND	6	F
Giagnuolo Giovanna	Collateral effects of COVID-19 pandemic in pediatric hematooncology: Fatalities caused by diagnostic delay	Article	NOT_FO UND	67	2020	10.1002/pbc.28482	32525616	30	O
Menna Giuseppe	Collateral effects of COVID-19 pandemic in pediatric hematooncology: Fatalities caused by diagnostic delay	Article	NOT_FO UND	67	2020	10.1002/pbc.28482	32525616	30	L
Menna Giuseppe	A Prospective Study of Hematologic Complications and Long-Term Survival of Italian Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome	Article	196-201.e1	219	2020	10.1016/j.jpeds.2019.12.041	32037152	20	O
Fiumana Giulia	Comparison of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. A twenty year experience with MH ₂ 96 and LH2004 AIEOP (Italian association of pediatric hematology and oncology) protocols	Article	1-20	12	2020	10.3390/cancers12061620	NOT_FOUND	8	O
FRIERI CAMILLA	Erythropoietin treatment in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with frontline imatinib who developed late anemia	Article	286-291	105	2020	10.1111/ejh.13436	32365249	1	O
Menna Giuseppe	GATA-1 isoforms differently contribute to the production and compartmentation of reactive oxygen species in the myeloid leukemia cell line K562	Article	20829-20846	234	2019	10.1002/jcp.28688	31049966	8	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Giagnuolo Giovanna	Single center experience on efficacy and safety of Aprepitant for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in pediatric Hodgkin Lymphoma	Article	NOT_FO UND	14	2019	10.1371/journal.pone.0215295	30978265	12	F
Giagnuolo Giovanna	Quantitative Ultrasound of Proximal Phalanxes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors	Article	140-144	41	2019	10.1097/MPH.0000000000001146	29620678	1	O
UVA PAOLO	Exome sequencing in Crisponi/cold-induced sweating syndrome-like individuals reveals unpredicted alternative diagnoses	Article	607-614	95	2019	10.1111/cge.13532	30859550	7	O
UVA PAOLO	ADA2 deficiency due to a novel structural variation in 22q11.1	Article	732-733	95	2019	10.1111/cge.13518	30920658	13	O
Giagnuolo Giovanna	Correspondence: Osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of the Italian Association of Pediatric Haemato-Oncology (AIEOP)	Article	NOT_FO UND	8	2018	10.1038/s41408-018-0150-z	30442887	8	O
SAVOIA ANNA	Hypomorphic FANCA mutations correlate with mild mitochondrial and clinical phenotype in Fanconi anemia	Article	417-426	103	2018	10.3324/haematol.2017.176131	29269525	31	L
SAVOIA ANNA	Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim	Article	63-75	10	2018	10.15252/emmm.201708168	29191945	52	L
Risitano Antonio Maria	Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: Where we stand and what remains to be learned	Article	319-327	101	2016	10.3324/haematol.2015.133520	26635036	54	F
UVA PAOLO	Bi-allelic Mutations in KLHL7 Cause a Crisponi/CISS1-like Phenotype Associated with Early-Onset Retinitis Pigmentosa	Article	236-245	99	2016	10.1016/j.ajhg.2016.05.026	27392078	38	O
SAVOIA ANNA	Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia	Article	1333-1342	101	2016	10.3324/haematol.2016.147496	27365488	98	L
SAVOIA ANNA	Molecular analysis of Fanconi anemia: The experience of the bone marrow failure study group of the Italian Association of Pediatric Onco-Hematology	Article	1022-1031	99	2014	10.3324/haematol.2014.104224	24584348	45	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SAVOIA ANNA	MYH9-related disease: A novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations	Article	236-247	35	2014	10.1002/humu.22476	24186861	183	L

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

** Autocertificated

3 - Ethics

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS

Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?

No

9. MISUSE

Does your research have the potential for misuse of research results?

No

10. OTHER ETHICS ISSUES

Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify

No

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

4 - Call-specific questions

Eligibility

I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria.

I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.

Data-Related Questions and Data Protection

(Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)

For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.

Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities?



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?



The Ministry of Health occasionally could contacts Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?



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

Constitutional Marrow Failure syndromes (CMFs) are genetic diseases that usually present with marrow failure (MF) and symptoms due to other organ involvement. In about 20-30% of cases MF is the only symptom, thus mimicking the diagnosis of idiopathic acquired aplastic anemia (AAA). In up to 30-40% of cases a genetic cause can not be found. This project will focus on: identification of known and unknown forms of MF, on improving of the knowledge of clinical phenotypes and on optimization of diagnostic work-up, including application of artificial intelligence aiming to provide patients with tailored treatments. Since CMFs are rare diseases, this aim will be reached thanks to the establishment of a National Network that at first will be focused on few diseases and eventually may be extended to all the CMFs as a continuation of this project. To support the network and benefit patients, digitalization of clinical and molecular data and telemedicine will be implemented.

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

Constitutional Marrow Failure syndromes (CMFs) are genetic diseases involving bone marrow often with other organs/systems dysfunctions. Sometimes they present with isolated marrow failure (MF) without other signs or symptoms, thus mimicking the diagnosis of idiopathic acquired aplastic anemia (AAA) that is typically an adult age disease. Recent studies showed an increasing number of patients with cytopenia and/or MF as main feature that hide syndromes associated with immune dysregulation and autoimmunity. Of note, most of the CMFs are cancer predisposing syndromes. For instance, Fanconi anemia and Telomere Diseases, due to mutations in genes controlling DNA repair/protection, are characterized by an increased risk to develop leukemias and epithelial tumors, outlining the need to recognize these patients to set up surveillance programs.

In spite of the major progress of the last decade in the understanding of the underlying defective molecular mechanisms, in some patients a genetic cause is not found and the diseases are classified as idiopathic. Moreover, recent studies have shown that patients affected by CMFs erroneously diagnosed as AAA, have a dismal outcome after Hematopoietic Stem Cell transplantation (HSCT). Overall, the correct identification of potential underlying disorders in the setting of acquired and CMFs is a critical issue that poses the need of optimizing the diagnostic work-up due to the relevant treatment and follow-up implications.

Description and distribution of activities of each operating unit

The achievement of the aims of this proposal will be possible thanks to a consolidated activity and collaboration of the four research units since many years in the field of acquired and CMFs.

Research Unit (RU) 1 of Istituto Giannina Gaslini is the National Reference Center for pediatric MF operating in the largest



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081	Call section: Malattie Rare
Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini	Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

multi-specialist Children's Research Institute of the country. The annexed Laboratory is involved in a number of basic and translational research in the field of MF. The Unit is also seat of the national Registries of diseases that are object of this project and provides second and third level diagnosis for the same diseases. The Unit will be involved in recruitment of patients, contribute to validation of VUS with functional studies and application of Artificial Intelligence (AI) algorithms to the cohort of patients.

RU2 of University of Verona has long standing experience on molecular genetics and biology (identifications of mutations/genes, functional assays) in the field of Fanconi Anemia and Amegakaryocytic Thrombocytopenia. This unit will be in charge for extensive molecular genetic testing (whole genome sequencing, SNP array, Nanopore DNA sequencing, and functional studies of effect of variant of uncertain significance (VUS)).

RU3 of AORN Santobono-Pausilipon, Department of Pediatric Oncology, is the main center of Southern Italy for diagnosis and treatment of pediatric hematologic diseases. It operates in an area where CMFs are prevalent. The RU has a large experience in the management of children with bone marrow failure and has long been involved in project on these syndromes. The unit will be involved in the identification of potential patients eligible to the project.

RU4 of AORN San Giuseppe Moscati, Unit of Hematology and HSCT is one of the main centers in Southern Italy for diagnosis and treatment of hematology diseases particularly AAA and PNH. The RU4 is a center recognized by EBMT (European Society of Blood and Bone Marrow Transplant), whose activity is largely focused on management of young adults and adult patients with MF often involved in clinical trials. The unit will be involved in the identification of young and adult patients eligible to the project.



The four research units are active Nationwide within the Study Group of BMFs, chaired by Dr Francesca Fioredda (CO-PI of this project) of AIEOP (Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology) and within the Italian Society of Hematology (SIE) of which Prof Antonio Risitano is an active member. The team is also internationally recognized. Prof Antonio Risitano, Head of the RU4, currently chairs the Severe Aplastic Anemia Working Party of the EBMT; Dr Carlo Dufour, PI of this project, Chairs of the Scientific Working Group on Constitutional Marrow Failures of the European Society of Hematology (EHA). Thanks to integrated collaborations, additional pediatric and adult centers may participate in the project thus enabling implementation of many aspects of the diseases. In this respect the participation of RU4, a reference adult marrow failure center, confers to the project an added value. In fact, recruitment of young adult and adult patients, ages in which AAA is prevalent, will enable a better identification of the proportion of CMFs patients erroneously diagnosed as AAA. This has clinical relevance since will increase the population to offer appropriate tailored treatments with likely stronger advantage in the outcome.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Identification of CMFs

The early identification of CMFs patients is critical for many aspects: provide appropriate and potentially targeted therapies, offer genetic counseling, establish surveillance programs for bone marrow failure and cancers, identify healthy family members when stem cell donation is required. Given the incidence of the diseases (the one of AAA is 1-2 /million inhabitants/year, the one of CMFs is at least 10-fold lower making the estimated incidence of AAA+CMFs in Italy between 66 and 130/year) we estimate to analyze in the project least 50 new patients (enrollment will be limited to the first of the 2 years of the duration of this project). Approximately 200 additional CMFs and AAA patients referred in past years to RU1, 3 and 4 will also be retrospectively analyzed by AI. Recruited patients with suspected acquired or CMFs will be studied

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081</p>	<p>Call section: Malattie Rare</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo</p>

collecting clinical information and routine laboratory data . This aim will be addressed as follows:

1a) Implementation of new diagnostic tools. In addition to known pathognomonic tests (for example DEB test for Fanconi Anemia) that will be carried out in the differential diagnosis work-up, we will implement the following assays:

i) Flow cytometry within situ hybridization (flow FISH) to measure the telomere length in different lymphocyte subpopulations.

ii) Serum thrombopoietin concentration to test in all CBMs

iii) Immunophenotyping by FACS analysis to evaluate immune cell population with selected panel aimed to detect marrow failures due to immunodysregulations/deficiencies

1b) Molecular diagnosis. Up to 30-40% of patients remains without a precise molecular diagnosis for a number of reasons:

i) targeted-NGS approach used so far for diagnostic purpose could miss the gene of interest; ii) mutations affect regions usually not analyzed (introns, regulatory regions) or are CNVs (Copy Number Variations), which are not routinely identified by NGS; iii) identification of variants of uncertain significance (VUS), which do not allow us to confirm diagnosis. Therefore, we propose to analyze patients through genome sequencing exploiting data for identification of SNP/indel, homozygosity regions and copy number variations (CNV) and develop functional studies to ascertain the effect of VUS (variant of uncertain significance) on protein function.

Specific aim 2

Application of artificial intelligence (AI) to CMF management

In order to optimize follow-up, even considering the risk of developing cancers and the choice of treatments for personalized medicine, it is fundamental to reach a definite diagnosis and understand whether potential correlations between genotype and phenotype could have some impact on prognosis. In rare diseases, the latter aspect is hindered by small numbers of patients with specific mutation/gene. In an integrated network, with an enlarged investigation basis due to the inclusion of adult patients as in this project, collection of clinical and molecular data at diagnosis and during the follow up, will allow us to determine the natural course of the disease based on genotypes and on clinical features. Therefore, we propose the following activities:



2a) Data base creation. To allow comprehensive analyses of the CMFs data through innovative approaches of artificial intelligence, the clinical, laboratory and molecular findings will be harmonized and integrated in a unique Italian CMFs database.

In order to increase the predictive power of AI, retrospective genetic, clinical and biological data on about 200 CMFs and AAA patients available in RU1, 3 and 4 will be also utilized.

The database will be built upon FAIR principles and leverage standard dictionaries and ontologies to create an unbiased and interoperable common data space for data management and downstream analysis. The reference data model will be agreed among the project participants and used for the model-driven design of the database.

2b) Data curation. The integrated clinical, laboratory and molecular dataset will first undergo extensive data curation as well as basic exploratory analysis. Health data curation process will include i) the management of missing data, ii) bias detection to identify systematic errors which can arise from incomplete data or biased collection methods between centers and that may skew the results of the AI analysis, iii) outlier detection to identify and handle data points (features or samples) that deviate significantly from the rest of the dataset.

2c) Integrated AI analysis. The integrated and curated dataset will be analyzed by supervised algorithms using methods from the domain of artificial intelligence (e.g. gradient boosting) and statistics (e.g. regression based) and will be thoroughly validated using suitable resampling strategies such as cross-validation to reduce the risk of overfitting. Unsupervised clustering analysis (e.g K-means) and resampling methods will also be applied to identify, if any, groups of patients

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081</p>	<p>Call section: Malattie Rare</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo</p>

characterized by specific patterns of clinical and experimental data and eventually discover unknown clinical behaviors. The aim will be to identify a minimal set of variables that could be used for diagnosing patients. Trained models will be applied to uncertain cases to predict their diagnoses. Best practices for algorithm explainability will be considered to allow clinicians and medical researchers to understand how the model makes its predictions and make better-informed decisions about patient care. Model explainability is crucial to increase transparency and trust in AI models used in clinical settings.

These approaches, by using the integrated clinical, laboratory and molecular features, aim to identify the best predictive model for disease characterization, diagnosis of uncertain cases and, potentially, targeted therapy.

Specific aim 3

National Network for CMF

The achievement of Aims 1 and 2 will be reached only if an integrated functional network for the study of CMFs will be established. This will improve accessibility and quality of patient management in Italy, by collecting more patients data , doing appropriate analyses finally resulting in improved knowledge of the field. The Network would first have the role of connecting and coordinating the four participating centers thus facilitating information exchange. It is well known that CMFs may be misdiagnosed as acquired MF and that CMFs patients erroneously categorized as acquired have a very dismal outcome when undergoing HSCT. The participation of RU4, an active Marrow Failure Centre collecting young adult and adult patients, will add to the action since it will enable to enlarge the study population and to increase the detection power of the project. Moreover, additional facilities and clinical centers will then be integrated in the network, through the BMF Study Group of the AIEOP, the SIE and potentially through other European hubs (EBMT, EHA) making collaborations among Institutions more efficient at national (and potentially international) level, warranting families that they will receive the best treatment even in local or close institutions. Therefore the Network will not only establish connection among institutions, but will also facilitate the implementation/creation of databases/Registries, the offer of recommendations. In addition, the Network will also utilize telemedicine technology to increment education/information and other resources for key stakeholders and general public. As a result, the differences in health services among geographical areas will be reduced and ultimately the quality of life will be improved through the coordinated development of services for CMF patients and their families.

To achieve this aim, we will implement the following activities:

3a) Web site. Having a dedicated website for CMFs is an essential part of the project. It will be created at IRCCS Gaslini (RU 1) and it will enable to develop the following aspects:

- communicate with patients and clinicians for discussion of clinical cases, establishing collaborations, meeting, etc;
- disseminate information and novelties on BMFs (guidelines, publications);
- propose educational activities;
- enlist centers where the diseases are managed and treated;
- provide links for submission of new patients and update of novel information collected during follow-up in databases;
- provide link and support for telemedicine

3b) Development of Telemedicine system. To ensure equal availability of assessment and diagnosis for all patients, we will explore utilization of telemedicine, providing remote distance consultation with qualified personnel in the different field of the marrow failure though the use of innovative medical information technology. The project will benefit of implementation of telemedicine tools ongoing in RU1, RU 3 and RU4 and will also promote development of regional networks of telemedicine in an integrate national system, eventually connected to the AIEOP and SIE network.

Experimental design aim 1



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

To pursue this aim, the following experimental design will be adopted:

1a) implementation of new diagnostic tools. In addition to routinely pathognomonic tests (eg DEB test for Fanconi Anemia), we will implement the following assays:

i) Telomere length (TL) measurement by flow cytometry with in situ hybridization (flow FISH), combining fluorescent in situ hybridization (FISH) with flow cytometry on patients. A recent study on AI applied to diagnosis of AAA showed that TL is the main differential driver between AAA and CMFs (1). Based on this test will be applied to all patients prospectively recruited in the project. Of note, TL measurement by flow FISH is a demanding and technically complicated test available in a limited number of laboratories and therefore the national clinical centres will benefit from implementation of this test.

ii) Serum thrombopoietin (TPO) concentration. This test will be performed by using a commercial sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. TPO serum levels support diagnosis of both CMFs (2) and AAA (3). In order to better understand its diagnostic power, this analyte will be tested in all CMFs prospectively enrolled in the project

iii) A customized immunophenotype, including B, T, NK, Double Negative T-cells and T regulatory lymphocyte subsets by FACS analysis, will be adopted by using appropriate combinations of different markers. This panel and subsequent elaborations facilitated the identification of atypical forms of CMFs and of cytopenia due to underlying immunoregulation/deficiency (4-6). We expect that the application of this panel to all the prospectively enrolled patients will increase the detection rate of non classical forms of CMFs, including those related to immunodysregulation/deficiency that are now currently mis/undiagnosed. Immunological evaluation will be completed by assessing Immunoglobulin and IgG subclasses serum levels.

1b) Molecular diagnosis.

i) Whole genome sequencing (WGS). Probands and their parents (Trios) with a diagnostic suspicion of CMF (from aim 1a and those without molecular diagnosis) will undergo WGS (at least 150 bp paired-ends, minimum coverage: 30X). We will exploit the WGS data for the identification of candidate genomic regions characterized by high scores of runs of homozygosity (ROH, an indicator of autozygosity), high identity-by-descent (IBD, an indicator of gene region sharing among affected individuals), and copy number variations (CNVs, an indicator of altered gene dosage).

Computational analyses will provide variant calling and annotation for each sequence variant, which will be classified using various bioinformatic predictors, cosegregation information, and the ACMG/AMP guidelines. Potential mutations will be ranked according to their pathogenetic score to identify those that most likely are associated with the disease.

ii) Validation of alterations identified by WGS will be performed by Sanger sequencing (point variants) or by Nanopore long-read sequencing technology (CNVs, allowing characterization of their break points), which could also be applied to the genes frequently affected by CNV (eg FANCA of Fanconi Anemia).



iii) Functional studies

We will limit the functional analysis to a few categories of prioritized VUS. For splicing mutations, when patients RNA is not available, we will use a minigene construct to study their effect on alternative splicing. For those affecting regulatory regions or transcription factor we will set up reporter gene assays. When dealing with variants in the cytoskeleton components we will overexpress the mutant proteins and evaluate the cytoskeleton organization (7-9). Other examples of functional assessment of new variants on protein functions are complementation analysis in Fanconi Anemia (10) and a tailored test recently adopted by RU1 for a new variant of ADA2/CECR (11).

Experimental design aim 2

We will adopt the following experimental plan:

2a) Data base creation. We'll create a common platform for data collection. This will ensure data harmonization since the collection, limiting efforts and errors related to the integration of heterogeneous data sources. We will first agree among the project participants the model for prospective and retrospective clinical data, linking to existing standard ontologies when available. The data model will be implemented in a centralized registry using REDCap, a secure, HIPAA compliant, web-based data management system. Main advantages of REDCap are a user-friendly interface to create and customize data entry forms, features like data validation and automated quality checks to ensure data accuracy, secure access with role-

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081</p>	<p>Call section: Malattie Rare</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo</p>

based access control, advanced batch import and export functionalities supporting various data formats, API (application programming interface) for programmatic access. This platform will also support additional pediatric and adult centers that may participate in the project. REDCap will be managed by RU1 and will be hosted on the Italian Cloud GARR infrastructure, with daily backups.

2b) Data curation. Preliminary quality control for data consistency will be implemented in REDCap to ensure the accuracy of the data during the collection. In addition, the following activities will be performed:

i) Missing data: to mitigate this aspect, which might affect the reliability of the analysis, features with > 20% missing values will be excluded. Imputation by k-nearest neighbor (KNN) of the remaining missing values will be carefully evaluated depending of the type of dataset.

ii) Bias detection. We'll apply data exploration and visualization methods and descriptive statistics to understand the distribution and characteristics of each feature in the dataset and identify any patterns or imbalances that may indicate bias. Potential confounding variables (i.e. factors associated with both the outcome of interest and the variable(s) being analyzed) will be identified and considered in the analysis.

iii) Outlier detection. Algorithms for clustering, such as k-means and hierarchical clustering, and techniques for dimensionality reduction (e.g. PCA, MDS, UMAP) will be applied to identify data points that do not belong to any cluster and represent potential outliers. Analysis will be implemented with the scikit-learn Python package.

2c) Integrated AI analysis. Since the CMF dataset will be composed of either numerical or categorical features, factor analysis on mixed data will be applied to reduce data dimensionality. The number of factors to be extracted from the factor analysis will be selected in order to explain at least 80% of the variance in the data. Numerical features will be scaled between 0 and 1 to ensure that each feature in our data is weighted equally by the algorithms. AI-based algorithms (e.g. gradient boosting, logistic regression) for both classification and prediction, supervised and unsupervised learning procedures will be implemented in Python using scikit-learn package. For cluster analysis, the optimal number of clusters will be estimated by silhouette index. To mitigate the risk of overfitting, cross-validation procedures will be applied. These procedures will be applied to the retrospective and prospective cohorts.

To identify the subset of relevant features that can achieve high predictive performance for CMFs classification, while reducing complexity and improving interpretability, feature importance scores from gradient boosting algorithms or recursive feature elimination will be used.

An AI-based web app will be developed to support the diagnosis of new cases. The user will be asked to fill a form including the parameters previously identified as most relevant for CMF classification, and it will receive as output the prediction and its accuracy.

Experimental design aim 3



The following plan will be pursued. The first step is the connection of the 4 RUs that can be followed by the integration of more clinical centres both from the pediatric and the adult world. This national Network, in addition to establish connections, will also implement existing Registries/databases and divulge education and information to key stakeholders and general population aiming to increase knowledge and quality of life of patients and families and reduce geographical disparities. To pursue this aim the experimental plan will include the creation of:

3a) Web site.

A dedicated web site on CMFs will be built and integrated within the Institutional G. Gaslini Children's Research Hospital Web Site (<https://www.gaslini.org/>). Specific aspects were already described in Specific Aim 3 section. The general goal will be to create a platform aiming to provide patients, families/family associations and clinicians consultations, information on newly validated diagnostic tool, standard treatment and ongoing experimental trial

3b) Development of Telemedicine system.

G.Gaslini Children's Hospital (RU1) has recently started a tele-consultation program (doctor to patient consultations and vice-versa) through the regional platform settled up by Liguria Digitale, the local government provider for electronic services throughout Liguria Region where G.Gaslini Hospital has seat. The Institute is ready to perform a pilot on the same platform

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081</p>	<p>Call section: Malattie Rare</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo</p>

tailored to CMFs for tele-consultation from doctor to doctor (or from professional to professional). RU1 will take advantage of the same approach that is being set up by the Campania Region Provider (SYMPHONIA) using the same procedures. This pilot project will benefit of the implementation of the platform that by overcoming the regional level will reach the interregional and national level.

Picture to support preliminary data

Table 1 PNRR .pdf

Hypothesis and significance

Based on the fact that CMFs are rare genetic disease with variable and incompletely known clinical phenotype, partly unknown genetic etiology and only partially elucidated pathogenic mechanisms, we speculate that the correct diagnosis is missed in a number of patients who are therefore recognized as having AAA or single/multilineage idiopathic MF. Therefore, our main aim is to identify underlying CMFs at the base of MFs (and the other way around) by defining precise patients cohorts based on clinical/family history, clinical symptoms and immunological findings, by identifying specific parameters/biomarkers for the diseases and by providing specific guidelines to achieve an early diagnosis and consequently offer timely and appropriate therapy. In this respect the contribution of appropriate AI tools is very likely to improve the diagnostic power of the action.

Considering that CMFs include numerous diseases, in this two-years project we propose a pilot study focusing on five disorders: Fanconi anemia (FA), dyskeratosiscongenita (DC) and other telomere biology disorders (TBD), congenital neutropenia (CN), primary immunoregulatory disorders (PIRDs) Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia (CAMT) and AAA (or AAA/PNH) (Table 1). The main goal is to differentiate them from AAA or single/multilineage idiopathic MF. The rationale for the choice of these diseases is mainly based on the fact that they appear to be well established disorders, on which the participants have robust expertise and a number of actions have already been implemented to guarantee the success of this project (e.g., published guidelines, disease Registries, numerous publications, networking experience at national and international level, etc.).

These diseases are characterized by extensive clinical heterogeneity. In addition to the classical phenotype reported in Table 1, there is a variable spectrum of clinical features, with some patients presenting in early childhood with complex multisystem illnesses and others presenting later in life or in adulthood with fewer medical problems, even within the same family or in affected individuals carrying the same mutation. They are also genetically heterogeneous with at least 100 different genes identified so far. These genes, however, do not explain all the suspected diagnosis, suggesting that additional genes are to be cloned. The identification of mutations/genes led and will lead to an increased and improved knowledge on the defective mechanisms involved in pathogenesis, which is fundamental importance for precision/personalized medicine and for understanding why mutations of specific genes predispose patients to bone marrow failure and cancers (Table 1).

Moreover, given the importance of a multidisciplinary approach to diagnosis, management and cure of CMFs, we think that this project will pave the way to integrated approach at the study of almost all the bone marrow failure bringing benefits to patient affected by rare diseases.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Patient's data will be collected from clinical records and integrated with the results of genetic test performed during the project. Data collected will concern demographic, family history, clinical findings, laboratory and genetic tests whenever available (for retrospective patients). The aim is to create a unique Italian CMFs database. In this respect the inclusion of information from pre-existing registries, such as Italian Registries of Neutropenias, Fanconi Anemia, and ALPS/ALPS-like



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

disorders that have seat in RU1 will likely facilitate the task. Authorized researchers will be responsible for entering data and updating with new information that will be available during the project, through a continuous cross talk among the 4 RUs participating in this project. Data will be collected in REDCap (as described in Experimental Design Aim 2a), a web-based platform for data management. Data will be managed in accordance with all privacy measures in accordance with the current General Data Protection Regulation (GDPR) law.

Statistic plan

Given the low incidence of the diseases (AAA, 1-2 /million inhabitants/year; CMFs, 10-fold lower) the estimated incidence of AAA+CMFs in Italy is between 66 and 130/year. Therefore we estimate to analyze 50 new patients enrolled during the project and approximately 200 retrospective CMFs and AAA from RU1, 3 and 4, which represent a significant proportion of the affected population in Italy.

The project involves the study of clinical data and cellular/biochemical parameters that will be stored into a unique Italian CMFs registry that will be managed by RU1 and of the heterogeneous genetic data (sequence and/or structure variations) collected from each patient during the project. The data collected may be of a continuous, ordinal or categorical nature. Continuous data can be dichotomous using threshold values that will be decided during the study.

The analysis aims to identify possible phenotypic clusters within the dataset of individuals, to identify new features associated with the pathologies under study and to characterize the most relevant information for the formulation of classification and risk models of the investigated pathologies.

To achieve this aim, different AI algorithms (e.g. gradient booting, deep learning) will be used and tested under different conditions (for example, different definitions for the features, different composition of the training and testing datasets, etc.) to evaluate which algorithms and conditions generate the best classification and risk models. Details on data pre-processing and AI analysis are described in Experimental Design Aim 2. The general performance of the different algorithms used will be measured in terms of sensitivity, specificity, precision.

Statistical analysis

Descriptive statistics will be performed in terms of absolute frequencies and percentages for qualitative data. Quantitative data will be described as mean values for normal (Gaussian) distribution, and as median values and interquartile range (IQR) for non-normal distribution. Statistical significance of features identified by AI as most relevant for CMF classification will be assessed by univariate analysis.

The Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, for expected frequencies < 5 , will be applied to compare proportions after cluster analysis, while comparisons of quantitative variables between groups will be performed by the non-parametric Mann-Whitney test. All tests will be two-tailed and a p value < 0.05 will be considered statistically significant.

Data collected and stored into the CMFs registry will be queried for hypothesis generation and risk modeling. This will be done using machine learning (ML) approaches including unsupervised and supervised learning models. Unsupervised learning models will search for potential phenotypic clusters into the dataset of affected individuals. Supervised learning models (linear/logistic regression, SVM, random forest and least absolute shrinkage and selection operator regression - LASSO -, gradient boosting, deep learning) will be used to target the relevant features (among clinical and genetic data) that help in generating predictive/risk models of disease. Hyper-parameter tuning and cross-validation will be used to balance bias-variance trade-off and avoiding over-fitting. We will measure the performance of the different models by area under the ROC curves.

ML will be also used to generate risk predictions from both retrospective and prospective cohorts.

In order to capture complex interactions between features', we will use random forest or deep learning models to improve discrimination between classes of patients and results will be compared with "standard" multi-variable logistic regression models.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Timing of analysis data

Analysis will be performed on patients enrolled until M21 (21 months) of the project. However, their clinical, laboratory, and molecular prospectively collected data will be included in a new CMF database during the entire project (M1-M24), as soon as they are available. (Note: in "Specific aim 1" we have erroneously indicated that "enrollment will be limited to the first of the 2 years of the duration of this project". This was aimed to maximize patients collection in rare diseases like CMFs but did not enable sufficient time for analysis and reporting within the end of the project. This point was emended as above since that sentence is not editable in this final version).

We will take advantage of a retrospective cohort of about 200 patients previously studied by RU1, RU3, and RU4, which will allow us to increase the predictive power of AI. Their data will be transferred in the new CMF database in the first six months of the project (M1-M6). During the second semester (M7-M12), the retrospective data will be integrated with missing data, whenever possible, and used to test the AI algorithm. In the second year (M13-M24), the AI analysis will be carried out on combining retrospective and prospective data to improve diagnosis and genotype/phenotype correlations, as described in Experimental Design Aim 2 and in Statistical analysis sections.

5.6 Expected outcomes

The expected results of this project is to increase the knowledge and the interaction among professionals on this group of rare disease. This in turn is expected to improve the overall management of patients with various forms of marrow failure reducing also the geographical disparities related to diagnostic facilities and treatment opportunities. In more detail, the project will be expected to:

- improve diagnosis and management of both acquired and constitutional marrow failures;
- expand the cohort of families with definite diagnosis of bone marrow failure extending the molecular analysis to the entire genome, searching for CNV, applying functional analysis to those VUS suspected to have deleterious effect on clinical phenotype.
- In this regard to validate on a larger scale new functional gene-specific assays in order to VUS for pathogenicity;
- obtain more significant genotype/phenotype correlations, mainly in terms of prognosis, risk of cancers, timing of therapeutic interventions;
- develop and validate machine-learning algorithms aimed to improve robustness of diagnosis work-up, to provide more appropriate treatment option and more accurate prognostic perspectives;
- Implement Telemedicine Service to interact in remote offering patient and families and also professional an easier tool for consultations.;
- create a dedicated Web Site to be used as a support for the project and for dissemination of knowledge to the lay publics and experienced personnel;
- pave the way for an integrated National Network for patients' management and the study of bone marrow failures.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

We do not expect insurmountable risks for the different aims of the project and thus for the project overall.

However, some concerns related to aims 1 and 2 are discussed below:

AIM1. Though we are expected to increase the number of cases with a molecular diagnosis because of application of more accurate technologies, there will still be a proportion of patients whose disease will remain to be defined. These patients will be managed according to the prevalent clinical/laboratory phenotype and might receive extensive diagnosis re-evaluation possibly based also on results of functional assay whenever suggestive. In this respect, the study of the potential detrimental effect of some VUS via functional studies may on one side further increase the mutation detection rate, on the other it may infer some risk like that of setting up as many assays as the number of genes to be analyzed or that of the long time and special expertise needed in molecular biology. For these reasons, we have proposed a limited number of gene/protein investigations, as exemplified in Experimental Design AIM 1. 1b) (iii), for which RU1 and RU2 have



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

consolidated expertise (7-11). The understanding of the potential pathogenic role of VUS is very important for those diseases whose mutations are often private and involve amino acid substitutions.

AIM 2. The heterogeneity of clinical, genetic and laboratory datasets in terms of data types (e.g. numerical, categorical), data structure (e.g. variants/genotypes in VCF format) and number of features may hinder the integrated analysis thus representing a risk (medium)

This risk will be mitigated by the use of strategies for data integration. Specifically, most recent methods available at the time of the analysis will be explored during the early integration of multiple datasets where all the features (clinical, laboratory and genetics) are analyzed simultaneously. Alternatively, using a straightforward integration strategy, single analysis will be carried out independently using tools specifically designed for each type of data (e.g. SNVs, CNVs), and then combined at a later stage.

Aim 3. We do not expect to meet special problems since Telemedicine program are already in place in RU1 and RU3 and 4 may benefit of the approach that is being set up by the Campania Region Provider (SYMPHONIA).

5.8 Significance and Innovation

The project is innovative for the following aspects:

- Application of new tests (TL measurement, enlarged customized immunophenotype panel) that were proven to capture formerly undiagnosed cases of CMFs.
- Application of AI to provide a strong support to diagnosis and to orient follow up in those cases in which genetic testing can not be conclusive.
- Application of the latest genetic technologies to identify the genetic origin of cases with a suspected diagnosis of CMFs. Moving to whole genome sequencing, we will identify potential mutations in introns or regulatory regions, and bypass problems due wide phenotypic heterogeneity leading to clinical misdiagnoses.
- Setting-up functional assays to understand the effects of VUS, an aim that is usually not addressed in laboratories not tightly connected with the clinical context.
- Pilot project that envisions establishment of a National Network, where to channel affected individuals with all forms of CMFs for uniform and comprehensive care.

5.9 Bibliography

1. Differential diagnosis of bone marrow failure syndromes guided by machine learning. Gutierrez-Rodrigues F, et al. Blood. 2023 Apr 27;141(17):2100-2113
2. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical and biological consequences of five novel mutations. Savoia A, et al. Haematologica. 2007 Sep;92(9):1186-93
3. Markedly High Plasma Thrombopoietin (TPO) Level is a Predictor of Poor Response to Immunosuppressive Therapy in Children With Acquired Severe Aplastic Anemia. Elmahdi S, et al. Pediatr Blood Cancer. 2016 Apr;63(4):659-64. doi: 10.1002/pbc.25820. Epub 2015 Nov 17
4. Genetic screening of children with marrow failure. The role of primary Immunodeficiencies. Miano M, et al. Am J Hematol. 2021 Sep 1;96(9):1077-1086
5. Late-onset and long-lasting autoimmune neutropenia: an analysis from the Italian Neutropenia Registry. Fioredda F, et al. Blood Adv. 2020 Nov 24;4(22):5644-5649
6. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) Disease and ALPS Phenotype: Are They Two Distinct Entities? Palmisani E, et al. Hemasphere. 2023 Feb 22;7(3):e845



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

7. ETV6-related thrombocytopenia: dominant negative effect of mutations as common pathogenic mechanism. Faleschini et al. Haematologica 2022, doi: 10.3324/haematol.2022.280729

8. Unusual splice site mutations disrupt FANCA exon 8 definition. Mattioli et al. BiochimBiophysActa 1842:1052, 2014

9. ACTN1-related thrombocytopenia: identification of novel families for phenotypic characterization. Bottega et al. Blood 125:869, 2015

10. Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database. Svahn et al. Am J Hematol 91:666, 2016

11. Case Report: Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Presenting With Overlapping Features of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome and Bone Marrow Failure. Dell'Orso et al. Front Immunol 12:754029, 2021

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Deliverables:

- Report of the kick off meeting, fine tuning of the project
- Report of intermediate meeting, activity progress and possible plan for improvement
- Final report

Aim 1 Identification of new CMFs patients:

- Half-yearly reports of multidisciplinary characterization of patients enrolled
- Report on set up and application of the new diagnostic test (10 patients and 10 controls) and following application to incoming cases
- Report for WGS analysis
- Multidisciplinary report on functionally validated VUS

Aim 2 Application of AI to CMFs management:

- Report on collection of retrospective data
- Report on prospective data
- Report on data curation, analysis of missing data, application of AI on the retrospective data
- Final report of AI analysis

Aim 3 National network for Bone Marrow Failure:

- Design and set up of the web site
- Report on telemedicine

Milestones 12 month

Milestones for the first year will be as follows:

Two organizational meetings among RUs (M1 for kickoff meeting and M12 for intermediate meeting)

Aim 1. Implementation of protocol for new diagnostic tests

Aim 2. CMFs database creation and end of retrospective data analysis

Aim 3. Release of the website

Milestones 24 month

Milestones in the second year will be as follows:

One wrap up final meeting among RUs (M24).



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Aim 1. Revision of protocol for new diagnostic tests; WGS data available; Protocol of VUS functional validation

Aim 2. Prospective data available in CMFs database; finalization of prospective integrated AI analysis and AI APP available

Aim 3. Telemedicine system will be operative

Gantt chart

Gantt 2023-12377081.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

RU1 is the national reference centres for CMFs, AAA, neutropenia and immune dysregulations in Children. It has an annexed lab fully equipped for the execution for all required tests including those that will be implemented in this project. Moreover, technical instruments and expertise for the WEB site are available in house. Platform for telemedicine is already active in G. Gaslini Children's Hospital and subject to implementation through Liguria Digitale.

As for the AI part of this project:

Computation (CPU) RU1 (IGG) 192-core CPU Intel Xeon Gold, 1TB RAM

Computation (GPU) RU1 (IGG) 2 x GPU Nvidia A30, 256GB RAM

Storage RU1 (IGG) 400TB storage (HDD)

REDCap server RU1 (IGG) Instance of REDCap platform for data collection

RU2 operates within the Biology and Genetics Section, where basic instruments for molecular and cellular approaches are available, and has access to the Technology Platforms Center of University of Verona (<https://cpt.univr.it/en/the-team/>), which provides facilities with highly technological platforms, including Genomics, Computing, and Imaging.

RU3 is one of the largest, if not the largest Pediatric Hemato- Oncology Unit in Southern Italy that covers the whole front of hematological diseases in children with a special focus on CMFs and AAA. RU3 will include two key persons. The first researcher will coordinate research activities, supporting clinical and genetic counseling. The second researcher will be involved in the identification of CMF patients and will collaborate to the creation of a CMF database. Two secondary researchers will be involved for clinical management of patients, sample collection and data entering.

RU4 AORN San Giuseppe Moscati Avellino, Hematology and Hematopoietic Transplant Unit. This is an adult hematology clinical unit with a well-established expertise in bone marrow failure syndromes. The unit includes an in-patient section with 20 beds (8 for hematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapies, including CAR-T), and an out-patient section with 11 beds/chairs. The unit is closely linked to all other specialties hosted in the hospital, being able to ensure a multi-disciplinary approach to all patients who may need it.

Subcontract

Not required

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

The project will involve one secondary collaborators researchers, one in RU3 and one in RU4

RU3, AORN Santobono Pausilipon

The first researcher is a hematologist she will be involved in actions related to clinical management of patients including:

-planning of clinical activities including organization of diagnostic samples collection:

-data collection and management related to patient personal history, family history, physical examination and laboratory data;

-organization of the therapeutic program.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

- long-term follow-up of patients, also based on the new information that will be available during the study.
- interactions with the other RUs in order to facilitate the interpretation of study results.

RU4, AORN S. G. Moscati

The second researcher is a hematologist she will be involved in actions related to clinical management of patients including:

- planning of clinical activities including organization of diagnostic samples collection:
- data collection and management related to patient personal history, family history, physical examination and laboratory data;
- organization of the therapeutic program.
- long-term follow-up of patients, also based on the new information that will be available during the study.
- interactions with the other RUs in order to facilitate the interpretation of study results.

These secondary collaborators will maintain contacts with the other Research Units of the project to assure correct integration of the data emerging during the study. This activity is necessary to reach the aims of the study.

Under 40 to Hire:

RU1, IRCCS G. Gaslini - The researcher will be a pediatrician (residency on going) she will be supporting other secondary researchers in actions related to patients management including:

- planning of clinical activities including organization of samples collection
- data collection about patients personal history, family history, physical examination and laboratory data
- organization of the treatment program.
- long-term follow-up of patients, also based on the new information that will be available during the study

The researcher will cooperate to patients data interpretation in conjunction with staff of other RU, to data collection and entering in national database that will be constructed as one of the aims of this project.

RU3, AORN Santobono Pausilipon - The researcher will be a pediatrician (residency on going); she will be supporting other secondary researchers in actions related to patients management including:

- planning of clinical activities including organization of samples collection
- data collection about patients personal history, family history, physical examination and laboratory data
- organization of the therapeutic program
- long-term follow-up of patients, also based on the new information that will be available during the study

The researcher will cooperate to patients data interpretation in conjunction with staff of other RU, to data collection and entering in national database that will be constructed as one of the aims of this project.

RU4, AORN San G. Moscati - The researcher is a biologist and she is attending the specialization of Clinical Pathologies and Clinical Biochemistry. The activity of the researcher will mainly take place within RU4 that is an adult marrow failure center. The researcher will cooperate to patients data interpretation in conjunction with staff of other RU, to data collection and entering in national database

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

What is already know about this topic?

At present, approximately 60-70% of the patients with suspected CMFs receive a molecular diagnosis, which allow them to be correctly monitored for bone marrow failure and cancer development and receive tailored treatment (specific drug, appropriate HSCT, chemo- or radiotherapy or immunotherapy) (1-11). The remaining cases are either undiagnosed or regarded as affected with acquired idiopathic aplastic anemia and are at risk to be treated with unnecessary and often harmful therapies.

- 1) Fioredda et al. Blood Cancer 69:e29599, 2022
- 2) Miano et al. Am J Hematol 96:1077, 2021
- 3) Giardino et al. Am J Hematol 95:809, 2020
- 4) Fioredda et al. Hemasphere 7(4):e872, 2023



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

- 5) Gilad O et al, Haematologica 2022, sept 1:107(9):2081-95
- 6) Mc Reynold et al, Blood 2022, aug 25;140(8):909-921
- 7) Risitano AM, et al. Haematologica. 2016 Mar;101(3):319-27.
- 8) Miano M, et al. Transplant Cell Ther. 2021 Mar;27(3):274.e1-274.e5.
- 9) Peffault de Latour et al. N Engl J Med 2022; 386:11-23

Details on what is already know about this topic

Over the last decade the diagnostic armamentarium of CMFs has been enriched by new phenotypic tests that did not enter the routine diagnostic work-up as yet (e.g. TL measurement, tailored flow cytometry panels aimed to capture new CMFs. TPO serum levels). In addition, even if the advent of new genetic tools (NGS, WES and WGS) improved the diagnostic accuracy of CMFs and reduced the number of CMF patient with indefinite diagnosis, a relevant proportion of subjects, accounting for approximately 30 %still remains with unclassified disorder.

What this research adds?

We expect to assign an appropriate diagnosis of CMFs to a number of patients previously reported to have an AAA or single/multilineage idiopathic MF and to find a cryptic MF in patients with a primary immunodeficiency immunodysregulatory disorder. To do this, we will develop a novel tiered molecular diagnostic approach aimed at further studying the patients who turn out as be negative at the first level of molecular analysis, introducing innovative technologies in the diagnostic work-up, including whole genome sequencing, SNP array and Nanopore sequencing, and analysis of data through AI tools. A web site for CMFs and a telemedicine support will also be available for medical centers, patients and their families, and population in general.

Details on what this research adds

This research is expected to increase the general knowledge among the healthcare professionals on a group of rare diseases characterized by high morbidity. In addition, this project by improving the diagnostic accuracy of CMFs will reduce the proportion of patients with still unclassified disorders thus overall improving the care of these subjects by: (i) enabling antenatal or earlier diagnosis of the disease thus allowing a timely and more accurate follow-up and treatment plan; (ii) since most of CMF patients are amenable for hematopoietic stem cell transplantation, increasing the rate of genetic diagnosis will improve the family donor selection (iii). The involvement of RU4, an important adult MF centre will enable to extend the potential benefits also to this part of population. (iv) The involvement of two important centres operating in Southern Italy (RU3 and 4) will facilitate the reduction the geographical disparities in caring, diagnosis and management of MF patients.

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

- Application of personalized medicine to an increased number of patients thanks to identification of the molecular basis of their disease (1,2);
- Patients will be followed-up and monitored for cancer through validated guidelines.
- Introduction of innovative technologies, which are at present prerogative of advanced research laboratories/Centers, paving the way to their general application in diagnostic processes in public health system (3);
- Improvement of our knowledge on pathogenic mechanisms involved in bone marrow failure, carcinogenesis, a unique opportunity for a turn-off in the personalized therapeutic approach to pediatric patients that may positively affect their outcome.
- Setting up of systems for digital and telemedicine approaches that will eventually be extended to other health care/service(2,4).

- 1) Superchi et al. BMJ Open 12: e052926, 2022
- 2) Martínez-García et al. Front Med 8:784455, 2022
- 3) Liu et al. Genome Biol 23:68, 2022
- 4) Gutierrez et al. J Hosp Med 17:291,2022



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

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

A better characterization of patients including genetic alterations in the family will improve the knowledge of these rare disease. TL measurement by flow FISH technically complicated new test currently performed in a limited number of laboratories will provide the country with a new nationwide facility supporting the diagnosis of rare pre cancer disorders. This, along with appropriate follow up, will ameliorate the surveillance on of the disease outcome including occurrence of malignancies.

Monitoring is important for genetic counseling, for cancer prevention, early diagnosis and treatment and for appropriate timing of hematopoietic stem cell transplantation.

Telemedicine and the Web Site will improve clinical practice and patients' care. Participation of RU3 and 4, important South Italy Centres will reduce geographical disparities in diagnosis and management of MF patients. Involvement of RU4, an adult MF centre will extend the potential benefits also to this part of population.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

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	132.062,00	132.062,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	330.000,00	0,00	330.000,00	46,41
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	250.000,00	0,00	250.000,00	35,16
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	15.000,00	0,00	15.000,00	2,11
6 IT Services and Data Bases	6.000,00	0,00	6.000,00	0,84
7 Travels	14.000,00	0,00	14.000,00	1,97
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	1,41
9 Dissemination	12.000,00	0,00	12.000,00	1,69
10 Overheads *	49.000,00	0,00	49.000,00	6,89
11 Coordination Costs	25.000,00	0,00	25.000,00	3,52
Total	843.062,00	132.062,00	711.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

NA

Budget Justification	
1 Staff Salary	PI, CoPI and Collaborators compensations based on gross salary according to Italian NHS contracts
2 Researchers' Contracts	RU1: 30000€/year per 2 years (under 40 to hire) + 25000€/year per 2 years (project manager); RU2: 40000€/year per 2 years (position to be assigned); RU3: 60000€/year per 2 years (under 40 to hire); RU4:60000€/year per 2 years (under 40 to hire)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Includes costs of genome (average estimation 730 € per genome *150 trios), set up for new tests in Aim1, Functional test for VUS validation, shipping samples and other reagents



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	Travels, accomodation and meals for patients entering the study
6 IT Services and Data Bases	Remote storage and DRAGEN
7 Travels	Participation to international meeting + project manager transferts among units
8 Publication Costs	2 open access articles
9 Dissemination	Presentation on the subject linked to the project at national/international meetings
10 Overheads	General costs
11 Coordination Costs	Organization of F2F Periodic Meetings



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Proposed total budget UO1 Institution: Istituto Giannina Gaslini (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	47.800,00	47.800,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	110.000,00	0,00	110.000,00	43,44
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	90.000,00	0,00	90.000,00	35,54
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,97
6 IT Services and Data Bases	2.000,00	0,00	2.000,00	0,79
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	1,97
8 Publication Costs	1.000,00	0,00	1.000,00	0,39
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	1,18
10 Overheads	12.250,00	0,00	12.250,00	4,84
11 Coordination Costs	25.000,00	0,00	25.000,00	9,87
Total	301.050,00	47.800,00	253.250,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Budget Justification

1 Staff Salary	PI, CoPI and collaborators compensation based on gross salary according to italian NHS contracts
2 Researchers' Contracts	30000 €/years per 2 years (1 collaborator under 40 to hire) + 25000€/year per 2 years project manager
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	30000 € for about 40 genomias + 60000 € of new tests set up
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	Travels, accomodation and meals for patients entering the study
6 IT Services and Data Bases	Remote storage
7 Travels	Participation to international meetings + project mangare transferts
8 Publication Costs	Participation to cost for publication of 2 open access articles
9 Dissemination	Presentation on the subject linked to the project at national/international meetings
10 Overheads	General costs
11 Coordination Costs	Organization of F2F Periodic Meetings



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Proposed total budget UO2 Institution: Università degli studi di Verona (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	20.062,00	20.062,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	51,86
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	50.000,00	0,00	50.000,00	32,41
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	4.000,00	0,00	4.000,00	2,59
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,94
8 Publication Costs	2.000,00	0,00	2.000,00	1,30
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	1,94
10 Overheads	12.250,00	0,00	12.250,00	7,94
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	174.312,00	20.062,00	154.250,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Budget Justification

1 Staff Salary	collaborator compensation based on gross salary according to Italian NHS contracts
2 Researchers' Contracts	40000 € per 2 years (contract to be assigned)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Reagents for Sanger Nanopore sequencing. Molecular biology and biochemistry reagents (enzymes and primers for PCR and subcloning/sequencing, antibodies and reagents for western blot). Tissue culture (growth media, serum, transfection reagents). Chemicals
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	DRAGEN
7 Travels	Participation to international meetings
8 Publication Costs	Participation to publication costs of 2 open access articles
9 Dissemination	Presentation on the subject linked to the project at national/international meetings
10 Overheads	General Costs
11 Coordination Costs	NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Proposed total budget UO3 Institution: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon (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	31.000,00	31.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	42,33
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	55.000,00	0,00	55.000,00	38,80
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	3,53
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	2,12
8 Publication Costs	3.500,00	0,00	3.500,00	2,47
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	2,12
10 Overheads	12.250,00	0,00	12.250,00	8,64
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	172.750,00	31.000,00	141.750,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Budget Justification

1 Staff Salary	Collaborators compensation based on gross salary according to Italian NHS contracts
2 Researchers' Contracts	30000 €/year per 2 years collaborator under 40 to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	45000 € for about 55 genomias + 10000 € shipping samples and other reagents
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	Travels, accomodation and meals for patients entering the study
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	Participation to International meetings
8 Publication Costs	Participation to the cost for 2 open access publication
9 Dissemination	Presentation on the subject linked to the project at national/international meetings
10 Overheads	General costs
11 Coordination Costs	NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Proposed total budget UO4 Institution: AORN San Giuseppe Moscati (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	33.200,00	33.200,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	49,46
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	55.000,00	0,00	55.000,00	34,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	3,09
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,85
8 Publication Costs	3.500,00	0,00	3.500,00	2,16
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	1,85
10 Overheads	12.250,00	0,00	12.250,00	7,57
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	194.950,00	33.200,00	161.750,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Budget Justification

1 Staff Salary	Collaborators compensation based on gross salary according to Italian NHS contracts
2 Researchers' Contracts	40000 €/year per 2 years collaborator under 40 to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	45000 € for about 55 genomias + 10000 € shipping samples and other reagents
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	Travels, accomodation and meals for patients entering the study
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	Participation to International meetings
8 Publication Costs	Participation to the costs of 2 open access publication
9 Dissemination	Presentation on the subject linked to the project at national/international meetings
10 Overheads	General costs
11 Coordination Costs	NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Principal Investigator Data

Cognome: Dufour

Nome: Carlo

Genere: M

Codice fiscale: DFRCL57C11D9690

Documento: Passaporto, Numero: YB8051694

Data di nascita: 11/03/1957

Luogo di nascita: Genova

Provincia di nascita: GE

Indirizzo lavorativo: L.go G. Gaslini 5,

Città: Genova

CAP: 16147

Provincia: GE

Email: carlodufour@gaslini.org

Altra email: carlodufour@gaslini.org

Telefono: +393356842089

Qualifica: Direttore Dipartimento

Struttura: Ematologia

Istituzione: IRCSS G.Gaslini

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? Yes

Nome datore/ente di lavoro non SSN:

Nome istituzione SSN: IRCCS Istituto Giannina Gaslini

Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MR1-2023-12377081

Call section: Malattie Rare

Applicant Institution: Istituto Giannina Gaslini

Applicant/PI Coordinator: Dufour Carlo

Project validation result

Message: Success

GANTT - MR1-2023-12377081												
	Units involved	I YEAR/TRIMESTERS				II YEAR/TRIMESTERS				Deliverable	Milestone	
		I	II	III	IV	I	II	III	IV		12 M	24M
Meeting												
Kick off	All									Report of the kick off meeting: fine tuning of the project	2 meetings (kick off and intermediate)	1 meeting (final meeting)
Intermediate	All								Report of activity progress and possible plan for improvement			
Final	All								Final report			
AIMS												
Aim 1: Identification of CMFs												
Enrollment of patients	RU1, RU3, RU4									Half-yearly reports of multidisciplinary characterization of patients enrolled		
1a. Implementation of new diagnostic tools												
i) Telomere length (TL) measurement										Report on set up and application of new diagnostic test (10 patients and 10 controls) and following application to incoming cases	Implementation of protocol for new diagnostic tests	Revision of protocol for new diagnostic tests
ii) Serum thrombopoietin (TPO) concentration												
iii) A customized immunophenotype												
1b. Molecular diagnosis												
i) and ii) Whole genome sequencing (WGS) and validation of variants	All									Report for WGS analysis		WGS data available
iii) Functional assays	RU1, RU2									Multidisciplinary report on functionally validated VUS		Protocol of VUS functional validation
Aim 2: Application of artificial intelligence (AI) to CMF management												
2a. Database creation												
i) Collection of retrospective data	RU1, RU3, RU4									Report on collection of retrospective data	CMFs data base creation and end of retrospective data analysis	Prospective data available in CMFs Data base; Finalization of prospective integrated AI analysis and AI APP available
ii) Collection of prospective data	RU1, RU3, RU4									Report on prospective data		
2b. Data Curation (retrospective data): integration of missing data	RU1									Report on data curation, analysis of missing data, application of AI on retrospective data		
2c. AI analysis on prospective data	RU1									Final report of AI analysis		
Aim 3: National Network for Bone Marrow Failure												
3a. Web site	RU1									Design and set up web site	Release of Web site	
3b. Development of Telemedicine system	RU1, RU3, RU4									Report on telemedicine activity		Telemedicine system will be operative