

**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 **MOHAMAD MAGHNIE**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12377898, dal titolo **“Multiomic and Imaging risk Profiling for the Identification of Comorbidities in Obese Children and Adolescents using Artificial Intelligence”** 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. **MOHAMAD MAGHNIE** (codice fiscale **MGHMMD57E05Z229N**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT2-2023-12377898** dal titolo "**Multiomic and Imaging risk Profiling for the Identification of Comorbidities in Obese Children and Adolescents using Artificial Intelligence**"

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. **MOHAMAD MAGHNIE**, codice fiscale **MGHMMD57E05Z229N**;

### **Art. 3 Oggetto**

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT2-2023-12377898** dal titolo "**Multiomic and Imaging risk Profiling for the Identification of Comorbidities in Obese Children and Adolescents using Artificial Intelligence**", 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 **€940.000,00 (novecentoquarantamila/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 rappresentante legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

#### **Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari**

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

#### **Art. 20 Protezione dei dati personali**

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

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

#### **Art. 21 Efficacia**

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

#### **Art. 22 Disposizioni Finali**

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

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

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

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

Per presa visione ed accettazione:  
Il Principal Investigator - **MOHAMAD MAGHNIE**, codice fiscale **MGHMMD57E05Z229N**





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 1 - General information

<b>Project code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Project topic:</b> E1) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazioni in campo diagnostico
<b>PI / Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD	<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini

**Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

**Proposal title:** Multiomic and Imaging risk Profiling for the Identification of Comorbidities in Obese Children and Adolescents using Artificial Intelligence

**Duration in months:** 24

**MDC primary:** Endocrinologia

**MDC secondary:** Diagnostica

**Project Classification IRG:** Endocrinology, Metabolism, Nutrition and Reproductive Sciences

**Project Classification SS:** Clinical and Integrative Diabetes and Obesity - CIDO

**Project Keyword 1:** Body composition, the mechanisms which regulate it, and the metabolic consequences of distribution patterns of adipose tissue.

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

**Project total financing request to the MOH:** € 940.000

**Free keywords:** Obesity, Children, ultrasound, multiomics, artificial intelligence, NAFLD

### 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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

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

Obesity has been recognized as a chronic disease since 2019 and currently the number of overweight/obese children and adolescents exceeds 340 million worldwide. In Italy, 20.4% of children are overweight and 9.4% are obese, percentages that have increased after COVID-19 pandemic. Obese children develop several comorbidities, such as early signs of cardiovascular disease, hypertension, insulin resistance and diabetes, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and steatohepatitis (NASH), as well as many others including cancer. In addition, NAFLD can progress to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma and liver biopsy is the gold standard for its diagnosis.

**Aims:** 1. To correlate clinical and biochemical findings with body composition densitometric parameters in children and adolescents with genetic or acquired obesity compared with controls; 2. Establish an early non-invasive diagnosis of liver involvement, muscle fat infiltration and intima media thickening (IMT) using ultra-advanced ultrasound imaging techniques; 3. Evaluate metabolic-omics biomarkers and develop predictive-prognostic algorithms of metabolic complications.

**Methods:** Patients with primary obesity (PO, n=200), secondary obesity (SO, n=100), genetic obesity (GO, n=30) and controls (CO, n=100) will be evaluated through the collaboration of 4 working groups (WG) to implement experiences and services in the field of obesity available within the 3 participating UO and integrate diagnostic tools currently absent. Enrolled subjects will undergo: WG1 clinical evaluation (UO1, UO2, UO3) of body mass index (BMI), waist circumference, blood pressure, clinical signs of insulin resistance; WG1/WG2 (UO1, UO2, UO3) imaging assessment of fat distribution/quantification by a) dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for total and segmental fat mass and b) ultrasound for visceral adiposity-VAT (thickness between the linea alba and aorta) and the subcutaneous fat-SAT thickness (from the skin-fat interface to the linea alba); WG2 ultrasound-US (UO1, UO3) assessment by the LOGIQ E10 Ultrasound machine (GE Healthcare) in order to estimate: a) the degree of fatty liver disease and fibrosis with the Attenuation measurement technique (Ultrasound-guided Attenuation Parameter, UGAP) and 2D shear wave elastography (SWE); b) the degree of muscle fat infiltration with SWE (muscular stiffness) and c) the IMT of the common carotid artery with automatic techniques based on AI algorithms (Auto IMT); WG3 Omics evaluation (UO1) in order to identify new biomarkers of metabolic outcomes and WG4 (UO1) Artificial Intelligence (AI) learning in order to develop predictive-prognostic algorithms of metabolic complications based on mathematical structures obtained from all previous findings.

**Relevance:** To explore and validate an innovative multidisciplinary imaging-omic-AI approach to define a risk profile for each category of pediatric obesity in order to develop predictive-prognostic algorithms of obesity-associated metabolic complications.

**Expected relapse prospects:** 1. creation of new references for the non-invasive diagnosis of obesity-related complications; 2. Creation and validation of a risk score using AI for an early prediction of obese patients at metabolic-cardiovascular risk and/or for the classification of other unpredictable challenges; 3. Clinical Trials to test new drugs for obesity (phase I and beyond).

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

### Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Istituto Giannina Gaslini	00577500101	Department of pediatrics	PI		X
2 - Azienda Ospedaliera Universitaria Vanvitelli	06908670638	Department of general and specialized Pediatrics	collaborator	X	X
3 - Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon	06854100630	Department of Emergency Radiology	collaborator	X	X

### Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Di Iorgi Natascia	Istituto Giannina Gaslini	Co-PI
2 - Grandone Anna	Azienda Ospedaliera Universitaria Vanvitelli	Collaborator, Responsible UO2
3 - Cangelosi Davide	Istituto Giannina Gaslini	Collaborator of UO1 and responsible for the Artificial Intellingence analyses
4 - ESPOSITO FRANCESCO	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon	Collaborator, Responsible UO3
5 - Damasio Maria Beatrice	Istituto Giannina Gaslini	Collaborator of UO1 and responsible for the radiologic protocol
6 Under 40 - BARTOLUCCI MARTINA	Istituto Giannina Gaslini	UNDER-40 Collaborator of UO1 and responsible for the multi-omic analyses
7 Under 40 - Sertorio Fiammetta	Istituto Giannina Gaslini	UNDER-40 Collaborator of UO1 for radologic protocol

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Di Iorgi Natascia	X			03/03/1974	F
2 - Grandone Anna				27/08/1977	F
3 - Cangelosi Davide				20/09/1980	M
4 - ESPOSITO FRANCESCO				05/04/1966	M
5 - Damasio Maria Beatrice				11/07/1973	F
6 Under 40 - BARTOLUCCI MARTINA				21/12/1985	F
7 Under 40 - Sertorio Fiammetta				21/02/1987	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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

### 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 - PALUMBO STEFANIA	Azienda Ospedaliera Universitaria Vanvitelli	16/05/1988	F	collaborator UO2, coordination between UO2 and UO3 biochemical lab	PhD, master degree in biotechnological sciences	Research grant, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy
1 - AIELLO FRANCESCA	Azienda Ospedaliera Universitaria Vanvitelli	26/08/1992	F	collaborator UO2, enrollment of patients, coordination between UO2 and UO3	MD Medicine and surgery	Specialization School in Pediatrics, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy Resident attending the last year of Specialization

## 2.1 Administrative data of participating

### Operative Unit Number 1:

**Address:** Via Gerolamo Gaslini 5, Genova, 16147, Italy

**PEC:** direzionegenerale@pecgaslini.it

### Operative Unit Number 2:

**Address:** Piazza Luigi Miraglia, 2 -Napoli, 80138, Italy

**PEC:** Policlinico.Napoli@pec.it

### Operative Unit Number 3:

**Address:** Via T. Ravaschieri, 8-80122, Napoli, Italy

**PEC:** santobonopausilipon@pec.it

### Operative Unit Number 4:

**Address:** no unit

**PEC:** no unit

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

**Address:** no unit

**PEC:** no unit





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 2.2 Principal Investigator (PI) Profile

**Last Name:** MAGHNIE

**First Name:** MOHAMAD

**Last name at birth:** Genova

**Gender:** M

**Title:** Principal investigator

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 05/05/1957

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** LEBANON

**Place of Birth:** BEIRUT

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 40.0

**Scopus Author Id:**7005350900

**ORCID ID:**0000-0002-7183-5238

**RESEARCH ID:**DYN-0714-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Istituto Giannina Gaslini

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of pediatrics

**Street:** Largo Gaslini 5, Building 16

**Postcode / Cedex:** 16147

**Town:** GENOVA

**Phone:**+393487801090

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pavia, Pavia	PhD	Endocrine and Metabolic diseases during the pediatric age	1988	1991
University of Pavia, Pavia	Specialization / Specializzazione	Pediatrics and Puericulture	1984	1987
University of Pavia, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Degree in Medicine and Surgery (summa cum laude)	1980	1984

### Personal Statement:

Mohamad Maghnie is a professor of pediatrics, PhD in pediatric endocrinology and chief of the residency program in pediatrics at the University of Genova. The main research interests in the last 30 years embraced the field of pediatric neuroendocrinology, pituitary and growth disorders, genetic obesity, diabetes and metabolic disorders. Since 2016 he is the Head of the pediatric clinic (IRCCS Giannina Gaslini) where approximately 600 patients with endocrine and metabolic comorbidities are hospitalized, more than 1000 followed as day hospital activities and more than 1000 as outpatients per year. The PI developed the project idea and design; he will coordinate the local and national collaborators involved in order to guarantee the timeline and the fulfillment of the objectives.

### 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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Genova	Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophtalmology, Genetics, Maternal and Child Health - DINOEMI	Genova, Italy	Vice- Director of the Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophtalmology, Genetics, Maternal and Child Health - DINOEMI	2021	2024
University of Genova	Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophtalmology, Genetics, Maternal and Child Health - DINOEMI	Genova, Italy	Director, Pediatric residency program, University of Genova	2021	2024
University of Genova	Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophtalmology, Genetics, Maternal and Child Health - DINOEMI	Genova, Italy	Full Professor in Pediatrics	2018	2023
IRCCS Giannina Gaslini Institute	Pediatric Clinic	Genova, Italy	Head of the Pediatric Clinic - Clinical Service in Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism	2016	2023
University of Genova	Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophtalmology, Genetics, Maternal and Child Health - DINOEMI	Genova, Italy	Coordinator of the Pediatric Nursing Course	2016	2019
IRCCS Giannina Gaslini	Pediatric Department, simple unit of Endocrinology	Genova, Italy	Head of the pediatric endocrine unit	2008	2016
University of Genova	Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophtalmology, Genetics, Maternal and Child Health - DINOEMI	Genova, Italy	Associate Professor in Pediatrics	2005	2018
IRCCS Giannina Gaslini	Pediatric Department, Endocrinology Unit	Genova, Italy	Head of the pediatric endocrinology unit	2005	2008
IRCCS Policlinico S. Matteo, Fondazione IRCCS	Pediatric Clinic	Pavia, Italy	Assistant professor and responsible of the pediatric endocrine Unit	1996	2005
IRCCS Policlinico S. Matteo, Fondazione IRCCS	Pediatric Department	Pavia, Italy	Assistent professor	1989	1996

#### Other awards and honors

10.2001: Rina Balducci form the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology for the paper Central diabetes insipidus in children and young adults, New England Journal of Medicine 2000

05.2019: Georgio Kalaitzoglou Award of excellence in Pediatric Endocrinology, from the Hellenic Society For Pediatric and Adolescent Endocrinology

#### Other CV informations

Prof Maghnie was president of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP 2011-2015), co-author of the Yearbook of Pediatric Endocrinology (2004-2009), President and Founder of the SIEDP school (2014-2016). He served the European Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ESPE) as chair of the website (2004-2008) and member of the steering committee of the ESPE Summer School (2010-2013). He was co-chair of the European working group of the COST BM1105 action on GnRH deficiency: explanation of the neuroendocrine control of human reproduction (2013-2016). He is a member of the editorial board of international journals, reviewer for many journals and author of over 250 full articles in peer-reviewed journals and national or international book chapters.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Endothelial Dysfunction in Childhood Cancer Survivors: A Narrative Review	Article	NOT_FO UND	12	2022	10.3390/life12010045	35054438	2	L
Approach to the Pediatric Patient: Central Diabetes Insipidus	Article	1407-1416	107	2022	10.1210/clinem/dgab930	34993537	3	L
Patient Satisfaction of Telemedicine in Pediatric and Young Adult Type 1 Diabetes Patients During Covid-19 Pandemic	Article	NOT_FO UND	10	2022	10.3389/fpubh.2022.857561	35392480	5	L
The Effect of Lockdown and Physical Activity on Glycemic Control in Italian Children and Young Patients With Type 1 Diabetes	Article	NOT_FO UND	12	2021	10.3389/fendo.2021.690222	34326814	10	L
New Horizons in Short Children Born Small for Gestational Age	Article	NOT_FO UND	9	2021	10.3389/fped.2021.655931	34055692	5	L
Caring for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) statements during COVID-19 pandemia	Article	NOT_FO UND	168	2020	10.1016/j.diabres.2020.108372	32827594	27	L
Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management	Article	NOT_FO UND	34	2020	10.1016/j.beem.2020.101440	32646670	16	L
Practical Approach to Using Trend Arrows on Real-Time Continuous Glucose Monitoring System in Type 1 Diabetes Adolescents Living Camp Setting Treated With Multiple Daily Injection or Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Insulin Therapy	Article	1098-1103	15	2020	10.1177/1932296820934803	32552001	3	L
Predictors of renal complications in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: A prospective cohort study	Article	955-960	32	2018	10.1016/j.jdiacom.2018.02.007	30120024	5	L
Central adrenal insufficiency in children and adolescents	Article	425-444	32	2018	10.1016/j.beem.2018.03.012	30086867	31	L
Short stature diagnosis and referral	Article	NOT_FO UND	8	2018	10.3389/fendo.2017.00374	29375479	15	F
Growth Hormone Deficiency in the Transition Age	Article	46-56	33	2018	10.1159/000487525	29886481	11	L
Prevalence and correlates of adherence in children and adolescents treated with growth hormone: A multicenter Italian study	Article	929-941	23	2017	10.4158/EP171786.OR	28614005	29	L
Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database).	Article	211-217	168	2013	10.1530/EJE-12-0801	23152438	47	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.**
-------	------	-----	-----	------	-----	------	--------



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Gut Microbiota in T1DM-Onset Pediatric Patients: Machine-Learning Algorithms to Classify Microorganisms as Disease Linked	Article	E3114-E3126	105	2020	10.1210/clinem/dgaa407	32692360	20
Caring for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) statements during COVID-19 pandemia	Article	NOT_FO UND	168	2020	10.1016/j.diabres.2020.108372	32827594	27
Safety Outcomes during Pediatric GH Therapy: Final Results from the Prospective GeNeSIS Observational Program	Article	379-389	104	2018	10.1210/jc.2018-01189	30219920	30
Central adrenal insufficiency in children and adolescents	Article	425-444	32	2018	10.1016/j.beem.2018.03.012	30086867	31
Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH)	Article	23-32	178	2018	10.1530/EJE-17-0065	28882981	36
Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First international consensus statement	Article	105-124	13	2017	10.1038/nrendo.2016.138	27585961	143
A multi-method approach to the molecular diagnosis of overt and borderline 11p15.5 defects underlying Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes	Article	NOT_FO UND	8	2016	10.1186/s13148-016-0183-8	26933465	33
TRAIP promotes DNA damage response during genome replication and is mutated in primordial dwarfism	Article	36-43	48	2015	10.1038/ng.3451	26595769	53
Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment	Article	547-564	11	2015	10.1038/nrendo.2015.112	26194704	382
Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database).	Article	211-217	168	2013	10.1530/EJE-12-0801	23152438	47

\*\* Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italiana Ministry of Health POS3 T3-AN-14	IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genova, Italy	2022	LIFEMAP: Dalla patologia pediatrica alle malattie cardiovascolari e neoplastiche nell'adulto: mappatura genomica per la medicina e prevenzione personalizzata 538.551,40	Collaborator	538.551,40	<a href="https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_251_12_file.pdf">https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_251_12_file.pdf</a>
Italiana Ministry of health RF-2019-12370431	IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genova, Italy	2019	An exploration of the significance of elevated immunotrypsinogen in false positives to newborn screening for cystic fibrosis	Collaborator	406.565,00	<a href="https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_208_8_file.pdf">https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_208_8_file.pdf</a>





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health RF-2018-12365824	IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genova, Italy	2018	Fasting mimicking diet as intervention tool to improve endogenous insulin secretion and reduce autoimmune process in children and adolescents with newly-diagnosed type 1 diabetes mellitus	Collaborator	550.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5127_listaFile_itemName_7_file.pdf">https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5127_listaFile_itemName_7_file.pdf</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 2.3 CO-PI Profile

**Last Name:** Di Iorgi

**First Name:** Natascia

**Title:** Co-PI

**Nationality:** Italiana

**Date of birth:** 03/03/1974

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

**Scopus Author Id:**6505587014

**ORCID ID:**0000-0002-4492-4585

**RESEARCH ID:**GOJ-1821-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Istituto Giannina Gaslini

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of pediatrics

**Street:** Largo G. Gaslini 5

**Postcode / Cedex:** 16147

**Phone:**+393477562337

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Place of Birth:** ALASSIO

**Town:** Genova

**Phone 2:** 3477562337

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genova, Genova	PhD	Research in Clinics, Genetics and Immunology of pediatric diseases	2008	2011
University of Genova, Genova	Specialization / Specializzazione	Pediatrics	2003	2007
University of Pavia, Pavia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1993	2000

### Personal Statement:

Natascia Di Iorgi will co-coordinate together with the PI the study and collaborators in charge by integrating the 3 participating units and contributing to interim and final analyses. She is an active member of the International Guideline Harmonization Group focused on the surveillance of long-term outcomes in childhood cancer survivors and of the groups of growth, puberty and bone metabolism of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes. Based on her expertise and clinical activity focused on pediatric endocrinology, long-term outcomes in childhood cancer survivors and bone/body composition pediatric diseases she will further contribute to patient's enrollment, clinical evaluation and body composition evaluation and interpretation by dual X-ray absorptiometry (DXA).

### 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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Genova	Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili	Genova, Italy	Coordinator of the Degree Course in Pediatric Nursing	2019	2023
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	Pediatric Department, Endocrinological Unit Genova	Genova, Italy	Coordinator of the Center of High Specialization in Pediatric Metabolic Bone Diseases	2019	2023
University of Genova	Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili	Genova, Italy	Associated Professor of Pediatrics	2015	2023
University of Genova	Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili	Genova, Italy	Assistant Professor of Pediatrics	2010	2015
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	Pediatric Department, Endocrinological Unit	Genova, Italy	Coordinator of the Bone Section and DXA scans examination	2008	2023

#### Other awards and honors

Rina Balducci award, SIEDP December 2011, Genova for the paper *¿The accuracy of the glucagon test compared to the insulin tolerance test in the diagnosis of adrenal insufficiency in young children with growth hormone deficiency* J Clin Endocrinol Metab. 2010 May;95(5):2132-9

#### Other CV informations

##### International Networking

2012-ongoing Working group Leader/Member of the European PanCareSurFup panel: Surveillance on Premature ovarian failure in childhood cancer survivor (CSS)

2015-2019 Member of the European PanCareLIFE panel: Fertility Preservation Guidelines in CSS

2016-ongoing Member of the International Guideline Harmonization Group-IGHG: Surveillance for Hypothalamic-Pituitary disorders in CCS

2018-ongoing Chair and Working Group Leader of the IGHG panel: Bone Health Guidelines in CCS

##### National Networking

2008-ongoing Member of the Italian Study Group on Central hypogonadism

2012-2015 Member of the teaching committee of the SIEDP

2018-ongoing Member of the Italian Study Group on Growth and Puberty disorders

2019-ongoing Member of the Italian Study Group on Bone diseases.

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Clinical, Endocrine and Neuroimaging Findings in Girls With Central Precocious Puberty	Article	E4132-E4143	107	2022	10.1210/clinem/dgac422	35881919	1	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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Expert Opinion on the Management of Growth Hormone Deficiency in Brain Tumor Survivors: Results From an Italian Survey	Article	NOT_FO UND	13	2022	10.3389/fendo.2022.920482	NOT_FOUND	1	F
Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group	Article	622-637	9	2021	10.1016/S2213-8587(21)00173-X	34339631	8	L
Antibodies Against Hypothalamus and Pituitary Gland in Childhood-Onset Brain Tumors and Pituitary Dysfunction	Article	NOT_FO UND	11	2020	10.3389/fendo.2020.00016	NOT_FOUND	5	L
Accuracy and limitations of the growth hormone (GH) releasing hormone-arginine retesting in young adults with childhood-onset GH deficiency	Article	NOT_FO UND	10	2019	10.3389/fendo.2019.00525	NOT_FOUND	5	L
Familial neurohypophyseal diabetes insipidus in 13 kindreds and 2 novel mutations in the vasopressin gene	Article	233-244	181	2019	10.1530/EJE-19-0299	31238300	5	L
Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents	Article	477-498	32	2018	10.1016/j.beem.2018.06.002	30086870	43	F
Clinical Manifestations and Metabolic Outcomes of Seven Adults with Silver-Russell Syndrome	Article	2225-2233	103	2018	10.1210/jc.2017-02589	29546330	7	L
Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age	Article	705-736	30	2016	10.1016/j.beem.2016.11.008	27974186	19	F
Pituitary stalk thickening on MRI: When is the best time to re-scan and how long should we continue re-scanning for?	Article	449-455	83	2015	10.1111/cen.12769	25759231	24	F
Management of diabetes insipidus and adipsia in the child	Article	415-436	29	2015	10.1016/j.beem.2015.04.013	26051300	23	F
Central diabetes insipidus in children and young adults: Etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases	Article	1264-1272	99	2014	10.1210/jc.2013-3724	24276447	57	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
Italian Ministry of Health SI-PRIN 2015JHLY35	IRCCS Giannina Gaslini	2015	Molecular Genetics and new directions for clinical management of growth disorders associated to genomic imprinting	Collaborator	250.000,00	<a href="https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2015&amp;Filtro.Ateneo=%25&amp;Filtro.Argomento=&amp;Filtro.Cognome=riccio">https://prin.mur.gov.it/Ricerca?Filtro.Anno=2015&amp;Filtro.Ateneo=%25&amp;Filtro.Argomento=&amp;Filtro.Cognome=riccio</a>
Italian Ministry of Health (Young Investigators funds) SI-GR-2008-1137632	IRCCS Giannina Gaslini	2008	Idiopathic central hypogonadism (ICH) as an emerging clinical problem	Collaborator	585.923,00	Giovani ricercatori. Archivio progetti 2007-2008 (salute.gov.it)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 2.3 Research Collaborators n. 2

**Last Name:** Grandone

**First Name:** Anna

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Collaborator, Responsible UO2

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 27/08/1977

**Place of Birth:** napoli

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 20.0

**Scopus Author Id:**6507145925

**ORCID ID:**0000-0002-6343-4768

**RESEARCH ID:**K-4830-2016

*Contact address*

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Universitaria Vanvitelli

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of general and specialized Pediatrics

**Street:** vico de crecchio 2

**Postcode / Cedex:** 80138

**Town:** napoli

**Phone:**+393469514788

**Phone 2:** 3469514788

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Second University of Naples, Naples, Italy	PhD	Pharmacology and Clinical Medicine	2007	2010
Second University of Naples, Naples, Italy	Specialization / Specializzazione	Pediatrics	2002	2007
Second University of Naples, Naples, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1995	2001

### Personal Statement:

Anna Grandone will be responsible of UO2, interact with UO3 for the radiological protocol of the enrolled subjects and coordinate the 2 collaborators under-40 to hire. The research activity of Anna Grandone has focused on pediatric endocrine diseases; in particular her early carrier has focused on pediatric obesity, genetic basis of obesity and obesity-related comorbidities. Later, she was involved in the study of genetic and epigenetic regulation of puberty. She is an active member of the study groups of puberty, bone metabolism, and adrenal glands of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes. She will further contribute to patients enrollment, clinical evaluation and body composition evaluation and interpretation by dual X-ray absorptiometry (DXA).

### 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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Campania Luigi Vanvitelli	Department of woman, child, general and specialized surgery	Naples, Italy	Associate Professor in Pediatrics	2020	2023
University of Campania Luigi Vanvitelli	Department of woman, child, general and specialized surgery	Naples, Italy	Researcher Type B	2017	2020
University of Campania Luigi Vanvitelli	Department of woman, child, general and specialized surgery	Naples, Italy	Researcher Type A	2013	2017

#### Other awards and honors

Award for best work presented to the National congress of SIEDP in 2015 for the paper A case of familial central precocious puberty caused by a novel mutation in the makorin RING finger protein 3 gene, BMC Endocr Disord. 2015 Oct 23;15:60.

Editor choice of the paper Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Accurately Detects Turner Syndrome in Girls with Short Stature. Horm Res Paediatr. 2016;86(5):330-336.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University of Campania Vanvitelli Programma VALERE Epicpuberty	Department of woman, child, general and specialized surgery	2019	Studio dei cambiamenti epigenetici come nesso tra le alterazioni dell'età dell'insorgenza della pubertà e lo stato nutrizionale	Coordinator	187.000,00	<a href="https://www.unicamp.it/index.php/ricerca/bandi-di-ateneoprogrammavale/programmavale">https://www.unicamp.it/index.php/ricerca/bandi-di-ateneoprogrammavale/programmavale</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 2.4 Research Collaborators n. 3

**Last Name:** Cangelosi

**First Name:** Davide

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** Collaborator of UO1 and responsible for the Artificial Intelligence analyses

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Place of Birth:** Palermo

**Date of birth:** 20/09/1980

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 8.0

**Scopus Author Id:**26435081700

**ORCID ID:**0000-0002-6010-5619

**RESEARCH ID:**K-2627-2016

*Contact address*

**Current organisation name:** Istituto Giannina Gaslini

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of pediatrics

**Street:** Via Gerolamo Gaslini, 5

**Postcode / Cedex:** 16147

**Town:** Genova

**Phone:**+393208145838

**Phone 2:** 01056363541

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pisa, Pisa, Italy	PhD	Computer Science PhD in Bioinformatics	2007	2010
University of Pisa, Pisa, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Computer Science	2004	2006
University of Pisa, Pisa, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Computer Science	1999	2004

### Personal Statement:

Dr. Cangelosi has documented experience in the design and application of artificial intelligence methods for the identification and validation of prognostic, predictive, and diagnostic markers. He is a specialist in the integrative analysis of multiple omics, including genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and clinical data. He will undertake integrative analyses of the clinical, biochemical, multi-omic, imaging parameters obtained in patients and controls in order to identify potential predictive diagnostic markers of comorbidities associated to obesity.

### 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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	Clinical Bioinformatics Unit	Genova, Italy	Researcher	2019	2023
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	Laboratory of Molecular Biology	Genova, Italy	Research Fellow	2011	2019
Univerity of Pisa	Department of Computer Science	Pisa, Italy	Postdoctoral research fellow	2010	2011

#### Other awards and honors

2017	Travel grant winner, BITS 2017 Annual Meeting
2014	Best Poster Presentation, Gennaro Sansone Award, AIEOP Annual Meeting
2014	Travel grant winner, BITS 2014 Annual Meeting
2012	Travel grant winner, BITS 2012 Annual Meeting

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero dell'Università e della Ricerca	IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genova, Italy	2022	FIT4MEDROB: Fit for Medical Robotics: A new generation of biorobotic and digital technologies for a sustainable welfare	Collaborator	1.103.231,00	<a href="https://www.fit4medrob.it/">https://www.fit4medrob.it/</a>
Ministero dell'Università e della Ricerca	IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genova, Italy	2022	RAISE: Robotics and AI for Socio-economic Empowerment	Collaborator	412.000,00	<a href="https://www.mur.gov.it/sites/default/files/2022-10/Scheda%20Progetto%20ECS%205.pdf">https://www.mur.gov.it/sites/default/files/2022-10/Scheda%20Progetto%20ECS%205.pdf</a>
European union	IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genova, Italy	2022	Testing Experimental Facility (TEF)-Health: Testing and Experimentation Facility for Health AI and Robotics	Collaborator	0,00	<a href="https://www.tefhealth.eu/">https://www.tefhealth.eu/</a>
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genova, Italy	2021	Sviluppo di servizi innovativi di analisi dei dati pediatrici basati su sistemi intelligenti artificiali	Collaborator	128.000,00	<a href="https://amministrazionetrasparente.gaslini.org/upload/gaslini_e cm8/albopretorianorc/827_13623_39034.pdf">https://amministrazionetrasparente.gaslini.org/upload/gaslini_e cm8/albopretorianorc/827_13623_39034.pdf</a>
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genova, Italy	2021	A Multi-Omics platform for pRecision mEdicine - MORE	Collaborator	340.000,00	<a href="https://amministrazionetrasparente.gaslini.org/upload/gaslini_e cm8/albopretorianorc/668_13623_38170.pdf">https://amministrazionetrasparente.gaslini.org/upload/gaslini_e cm8/albopretorianorc/668_13623_38170.pdf</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 2.5 Research Collaborators n. 4

**Last Name:** ESPOSITO  
**First Name:** FRANCESCO

**Last name at birth:**  
**Gender:** M

**Title:** Collaborator, Responsible UO3

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 05/04/1966

**Place of Birth:** napoli

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

**Scopus Author Id:**36847330500

**ORCID ID:**0000-0003-1678-2716

**RESEARCH ID:**GZA-8528-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of Emergency Radiology

**Street:** via Mario Fiore 6

**Postcode / Cedex:** 80129

**Town:** napoli

**Phone:**+393478429978

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Napoli $\zeta$ Federico II $\zeta$ , Italy	Specialization / Specializzazione	Radiodiagnostics	1997	2000
University of Napoli $\zeta$ Federico II $\zeta$ , Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1984	1991

### Personal Statement:

Dr Esposito is the head of the Emergency Radiology Department and has great expertise in multiparametric abdominal, pulmonary and intestinal ultrasonography. He will be responsible of UO3 and coordinate the radiological protocol assessment of patients enrolled in UO2 and UO3.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN Santobono-Pausilipon	Emergency Radiology	Naples, Italy	Chief of the Emergency Department of Radiology	2021	2023
University of Naples $\zeta$ Federico II $\zeta$	School of Radiodiagnostics	Naples, Italy	Lecturer at the Graduate School of Radiodiagnostics	2019	2023
AORN Santobono-Pausilipon	Radiology	Naples, Italy	MD	2001	2021
Italian Army	Berghinz Barracks	Udine	Medical Captain, Chief of the Health Service	1995	2000



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

**Other awards and honors**

none

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health, Italy	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico/AORN Santobono-Pausilipon, other European Centers	2013	Antibiotic Prophylaxis and Renal Damage In Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract (PREDICT)	Collaborator	0,00	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02021006">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02021006</a>





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 2.6 Research Collaborators n. 5

**Last Name:** Damasio

**First Name:** Maria Beatrice

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Collaborator of UO1 and responsible for the radiologic protocol

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 11/07/1973

**Place of Birth:** genova

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

**Scopus Author Id:**8547330400

**ORCID ID:**0000-0001-6737-1090

**RESEARCH ID:**AAA-7634-2019

*Contact address*

**Current organisation name:** Istituto Giannina Gaslini

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of pediatrics

**Street:** via gaslini 5

**Postcode / Cedex:** 16148

**Town:** genova

**Phone:**+393478263828

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genova, Genova, Italy	Specialization / Specializzazione	Radiodiagnostics	2003	2008
University of Genova, Genova, Italy	Specialization / Specializzazione	Nephrology	1999	2003
University of Genova, Genova, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1992	1998

### Personal Statement:

Dr Damasio is the head of the radiology Department and has great expertise in multiparametric abdominal, pulmonary and muscle-tendon ultrasonography.

Dr Damasio will be the coordinator and responsible of the ultrasound scanning protocol of the project (UO1 and UO3).

### 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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Genova	Department of Pediatrics	Genova, Italy	Lecturer at the Paediatric course	2021	2023
University of Bologna	Department of Radiodiagnostics	Bologna, Italy	Lecturer in Master in pediatric urology	2020	2021
University of Genova	School of Pediatric Nursing	Genova, Italy	Lecturer at the course of pediatric nursing	2020	2021
University of Genova	Department of Radiodiagnostics	Genova, Italy	Lecturer at the Graduate School of Radiodiagnostics	2020	2023
IRCCS Giannina Gaslini	Radiology unit	Genova	Head of the High Specialization Center for the diagnosis and treatment of kidney and urinary tract malformations	2019	2023
IRCCS Giannina Gaslini	Radiology unit	Genova	Chief of the radiology unit	2022	2023
IRCCS Giannina Gaslini	Radiology unit	Genova	MD	2009	2022

#### Other awards and honors

Jacques Lefebvre Memorial Award ESPR Edinburgh 4-7 JUNE 2008 with the paper Which is the best imaging modality to capture bone erosions in JIA?

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Health-e-Child Grant agreement ID: 027749	IRCCS Giannina Gaslini and other Centers of the European Project Committee	2010-2016	A new approach to Juvenile Idiopathic Arthritis: Vertical integration of clinical, radiological and biological data	Collaborator	16.648.681,00	<a href="https://cordis.europa.eu/project/id/027749">https://cordis.europa.eu/project/id/027749</a>
Ministerial research pilot study RF-2019-12371234	IRCCS Giannina Gaslini	2019	RF-2019-12371234 A pilot study on the use of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) to detect acute pyelonephritis (APN) and to evaluate the risk of developing new renal scarring in newborn and infant with a first episode of febrile urinary tract infection (fUTI)	Collaborator	450.000,00	<a href="https://areapubblica.cim.it/areaprogetti">https://areapubblica.cim.it/areaprogetti</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

**Last Name:** BARTOLUCCI

**First Name:** MARTINA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** UNDER-40 Collaborator of UO1 and responsible for the multi-omic analyses

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 21/12/1985

**Place of Birth:** Chiavari

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 12.0

**Scopus Author Id:**55633349200

**ORCID ID:**0000-0001-5289-4219

**RESEARCH ID:**AAA-6582-2019

*Contact address*

**Current organisation name:** Istituto Giannina Gaslini

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of pediatrics

**Street:** Via G. Gaslini 5

**Postcode / Cedex:** 16147

**Town:** Genova

**Phone:**+393336508345

**Phone 2:** 3336508345

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genova, Genova, Italy	PhD	Neuroscience: Extramitochondrial production of ATP in myelin: expression and function of respiratory complexes during myelinogenesis and role of galactose as an energy metabolite	2012	2014
University of Genova, Genova, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Cellular and Molecular Biology: Extramitochondrial oxidative phosphorylation in myelin: correlation between demyelination and axonal degeneration in Multiple Sclerosis	2009	2011
University of Genova, Genova, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological Science Energetic Metabolism of the Central Nervous System: dosage of myelin respiratory complexes activity, through native electrophoresis gel	2006	2009

### Personal Statement:

Martina Bartolucci will be in charge of multi-omics analyses, in particular, she will perform proteomics, metabolomics and lipidomics mass spectrometry analyses on patients' plasma samples with the aim of identifying new molecular markers of obesity-related complications. The identification of new molecular markers is very important to define a risk profile for each category of patients and to allow early diagnosis and treatment of possible complications.

Sent date: 11/07/2023 16.07



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	Core Facilities Laboratories of Proteomics and Metabolomics	Genova	Healthcare researcher 2020 present	2020	2023
IRCCS Giannina Gaslini	Core Facilities Laboratories of Proteomics and Metabolomics	Genova	Collaborator	2015	2020

## 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	none	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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

**Last Name:** Sertorio  
**First Name:** Fiammetta

**Last name at birth:**  
**Gender:** F

**Title:** UNDER-40 Collaborator of UO1 for radiologic protocol  
**Nationality:** italiana  
**Date of birth:** 21/02/1987

**Country of residence:** ITALY  
**Country of Birth:** ITALY  
**Place of Birth:** genova

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 3.0

**Scopus Author Id:**57193712736

**ORCID ID:**0000-0002-5926-1462

**RESEARCH ID:**ABF-6562-2020

*Contact address*

**Current organisation name:** Istituto Giannina Gaslini

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of pediatrics

**Street:** largo gaslini 5

**Postcode / Cedex:** 16147

**Town:** genova

**Phone:**+393403802385

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genova, Genova, Italy	Specialization / Specializzazione	Radiology	2016	2020
University of Genova, Genova, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2007	2014

### Personal Statement:

Dr Sertorio has great expertise in multiparametric ultrasound study of the abdomen, thorax and brain; she will be collaborator in the definition of the US scanning protocol

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	Radiology unit	Genova, Italy	MD	2021	2023
IRCCS Istituto Giannina Gaslini	Neuroradiology unit	Genova, Italy	MD	2020	2021

### Other awards and honors

Domenico Potito Scientific Award, National Congress of the Musculoskeletal Radiology Section (SIRM-Società Italiana di Radiologia Medica). Rome, 19-20 May 2017





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Horizon 2020. RIA (Topic SC1-DTH-07-2018). Grant Agreement no: 826494.	IRCCS Giannina Gaslini, Genova Italy and other European Centers	2020	PRedictive In-silico Multiscale Analytics to support cancer personalized diaGnosis and prognosis, Empowered by imaging biomarkers (PRIMAGE)	Coordinator	10.311.920,25	<a href="https://www.primageproject.eu/">https://www.primageproject.eu/</a>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

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

**Last Name:** PALUMBO

**First Name:** STEFANIA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** collaborator UO2, coordination between UO2 and UO3 biochemical lab

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 16/05/1988

**Place of Birth:** Napoli

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

**Scopus Author Id:**57811737200

**ORCID ID:**0000-0002-8084-9818

**RESEARCH ID:**GZF-4204-2022

*Contact address*

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Universitaria Vanvitelli

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of general and specialized Pediatrics

**Street:** Vico Luigi de Crecchio 2

**Postcode / Cedex:** 80138

**Town:** Napoli

**Phone:**+393331870082

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Heidelberg (Medical Faculty Mannheim of the University of Heidelberg) Germany.	PhD	Translational medicine	2016	2020
University Federico II Naples, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical Biotechnology	2012	2014
University Federico II Naples, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnology for health	2007	2012

### Personal Statement:

The research activity of Dr Stefania Palumbo ranges in different fields from cellular and molecular biology to research in the field of translational medicine. In 2020 she won a research grant for the study of epigenetic changes during puberty starting a pluriannual collaboration with the pediatric endocrinology department of the University of Campania L.Vanvitelli . Subsequently, she was involved in several projects focusing part of the last three years of activity on genetic and molecular research of endocrine diseases in children, in particular on the genetic basis of central precocious puberty and obesity related to it. She will be in charge of data analyses together with UO1.

### 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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Campania Luigi Vanvitelli	Department of woman, child, general and specialized surgery	Naples, Italy	Research fellow	2022	2023
University of Campania Luigi Vanvitelli	Department of woman, child, general and specialized surgery	Naples, Italy	Research fellow	2020	2022

#### Other awards and honors

none

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

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

**Last Name:** AIELLO  
**First Name:** FRANCESCA

**Last name at birth:**  
**Gender:** F

**Title:** collaborator UO2, enrollment of patients, coordination between UO2 and UO3

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 26/08/1992

**Place of Birth:** Carpi

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

**Scopus Author Id:**57221329985

**ORCID ID:**0000-0001-5912-3185

**RESEARCH ID:**IQR-6437-2023

*Contact address*

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Universitaria Vanvitelli

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Department of general and specialized Pediatrics

**Street:** Vico Luigi De Crecchio n 2-4

**Postcode / Cedex:** 80138

**Town:** Napoli

**Phone:**+393519941246

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Department of woman, child, general and specialized surgery	2012	2018

### Personal Statement:

The research activity of Francesca Aiello has started recently, in 2019 when she joined the research group of professor Anna Grandone, focusing on pediatric endocrine diseases. In particular, she has started her investigation on genetic basis of puberty, publishing few articles in scientific journal on this topic. She follows with interest the activity of the study groups of puberty, bone metabolism, and Noonan syndrome of the Italian Society of PediatricEndocrinology and Diabetes.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Campania Luigi Vanvitelli	Department of woman, child, general and specialized surgery	Naples, Italy	Pediatric resident	2018	2023

### Other awards and honors

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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

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





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
PALUMBO STEFANIA	A new DLK1 defect in a family with idiopathic central precocious puberty: elucidation of the male phenotype	Article	NOT_FO UND	NOT_FO UND	2022	10.1007/s40618-022-01997-y	36577869	1	F
PALUMBO STEFANIA	MKRN3 circulating levels in Prader-Willi syndrome: a pilot study	Article	2165-2170	45	2022	10.1007/s40618-022-01860-0	35854182	1	O
AIELLO FRANCESCA	Molecular screening of PROKR2 gene in girls with idiopathic central precocious puberty	Article	NOT_FO UND	47	2021	10.1186/s13052-020-00951-z	33413516	7	F
Di Iorgi Natascia	Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group	Article	e45-e56	22	2021	10.1016/S1470-2045(20)30594-5	33539753	30	O
Damasio Maria Beatrice	Practical approach to imaging diagnosis of biliary atresia, Part 1: prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging, and postnatal ultrasound	Article	314-331	51	2021	10.1007/s00247-020-04840-9	33201318	20	O
Cangelosi Davide	Hypoxia predicts poor prognosis in neuroblastoma patients and associates with biological mechanisms involved in telomerase activation and tumor microenvironment reprogramming	Article	1-45	12	2020	10.3390/cancers12092343	32825087	16	F
Damasio Maria Beatrice	European Society of Paediatric Radiology abdominal imaging task force: recommendations for contrast-enhanced ultrasound and diffusion-weighted imaging in focal renal lesions in children	Article	297-304	50	2020	10.1007/s00247-019-04552-9	31776600	5	F
Damasio Maria Beatrice	Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings	Article	1217-1230	50	2020	10.1007/s00247-020-04726-w	32556807	29	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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BARTOLUCCI MARTINA	Rescuing Over-activated Microglia Restores Cognitive Performance in Juvenile Animals of the Dp(16) Mouse Model of Down Syndrome	Article	887-904.e12	108	2020	10.1016/j.neuron.2020.09.010	33027640	41	O
Sertorio Fiammetta	Comparative Study Between Functional MR Urography and Renal Scintigraphy to Evaluate Drainage Curves and Split Renal Function in Children With Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract (CAKUT)	Article	NOT_FO UND	7	2020	10.3389/fped.2019.00527	NOT_FOUND	5	O
ESPOSITO FRANCESCO	Up-to-date imaging review of paediatric soft tissue vascular masses, focusing on sonography	Article	935-945	124	2019	10.1007/s11547-019-01050-8	31187354	5	O
ESPOSITO FRANCESCO	Classification and ultrasound findings of vascular anomalies in pediatric age: the essential	Article	13-25	22	2019	10.1007/s40477-018-0342-1	30488172	26	L
Cangelosi Davide	Exosomal microRNAs from longitudinal liquid biopsies for the prediction of response to induction chemotherapy in high-risk neuroblastoma patients: A proof of concept SIOOPEN study	Article	NOT_FO UND	11	2019	10.3390/cancers11101476	NOT_FOUND	22	O
Sertorio Fiammetta	Non-contrast-enhanced magnetic resonance angiography for detecting crossing renal vessels in infants and young children: comparison with contrast-enhanced angiography and surgical findings	Article	105-113	49	2019	10.1007/s00247-018-4252-3	30284006	1	F
BARTOLUCCI MARTINA	Proteomic analysis of urinary microvesicles and exosomes in medullary sponge kidney disease and autosomal dominant polycystic kidney disease	Article	834-843	14	2019	10.2215/CJN.12191018	31018934	19	O
BARTOLUCCI MARTINA	Neutrophil Extracellular Traps protein composition is specific for patients with Lupus nephritis and includes methyl-oxidized ?enolase (methionine sulfoxide 93)	Article	NOT_FO UND	9	2019	10.1038/s41598-019-44379-w	31138830	25	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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BARTOLUCCI MARTINA	Multifunctional temozolomide-loaded lipid superparamagnetic nanovectors: Dual targeting and disintegration of glioblastoma spheroids by synergic chemotherapy and hyperthermia treatment	Article	21227-21248	11	2019	10.1039/c9nr07976a	31663592	34	O
Cangelosi Davide	Hypoxia modifies the transcriptome of human NK cells, modulates their immunoregulatory profile, and influences NK cell subset migration	Article	NOT_FOUND	9	2018	10.3389/fimmu.2018.02358	30459756	67	O
Damasio Maria Beatrice	European Society of Paediatric Radiology Abdominal Imaging Task Force recommendations in paediatric urology, part X: how to perform paediatric gastrointestinal ultrasonography, use gadolinium as a contrast agent in children, follow up paediatric testi	Article	1528-1536	48	2018	10.1007/s00247-018-4147-3	29796794	16	O
Di Iorgi Natascia	Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents	Article	477-498	32	2018	10.1016/j.beem.2018.06.002	30086870	41	F
Grandone Anna	Adiponectin profile and Irisin expression in Italian obese children: Association with insulin-resistance	Article	8-13	94	2017	10.1016/j.cyto.2016.12.018	28385328	36	O
Grandone Anna	Bisphenol A is associated with insulin resistance and modulates adiponectin and resistin gene expression in obese children	Article	380-387	12	2017	10.1111/ijpo.12154	27187765	49	F
ESPOSITO FRANCESCO	Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: A narrative review	Review	336-344	7	2017	10.21037/qims.2017.03.01	NOT_FOUND	30	F
Damasio Maria Beatrice	European Society of Paediatric Radiology abdominal imaging task force recommendations in paediatric urology, part IX: Imaging in anorectal and cloacal malformation, imaging in childhood ovarian torsion, and efforts in standardising paediatric urology	Article	1369-1380	47	2017	10.1007/s00247-017-3837-6	28852767	30	O
Grandone Anna	TM6SF2 Glu167Lys polymorphism is associated with low levels of LDL-cholesterol and increased liver injury in obese children	Article	115-119	11	2016	10.1111/ijpo.12032	25893821	67	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

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
ESPOSITO FRANCESCO	Chronic peritoneal dialysis in children: the role of ultrasound in the diagnosis of peritoneal catheter obstruction	Article	191-196	19	2016	10.1007/s40477-016-0209-2	27635164	14	F
Cangelosi Davide	Artificial neural network classifier predicts neuroblastoma patients' outcome	Article	NOT_FO UND	17	2016	10.1186/s12859-016-1194-3	28185577	21	F
Di Iorgi Natascia	Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the	Article	3440-3450	34	2016	10.1200/JCO.2015.64.3288	27458300	84	O
Grandone Anna	Cannabinoid receptor 2 as antiobesity target: Inflammation, fat storage, and browning modulation	Article	3469-3478	101	2016	10.1210/jc.2015-4381	27294325	48	O
BARTOLUCCI MARTINA	Functional Expression of Electron Transport Chain and F <sub>1</sub> F <sub>0</sub> -ATP Synthase in Optic Nerve Myelin Sheath	Article	2230-2241	40	2015	10.1007/s11064-015-1712-0	26334391	6	F
Cangelosi Davide	The P2X7 receptor is a key modulator of the PI3K/GSK3 $\beta$ /VEGF signaling network: Evidence in experimental neuroblastoma	Article	5240-5251	34	2015	10.1038/onc.2014.444	25619831	97	O
Di Iorgi Natascia	Management of diabetes insipidus and adipsia in the child	Article	415-436	29	2015	10.1016/j.beem.2015.04.013	26051300	23	F
ESPOSITO FRANCESCO	Ultrasonographic diagnosis of midgut volvulus with malrotation in children	Article	786-788	59	2014	10.1097/MPG.0000000000000505	25023580	25	F
Di Iorgi Natascia	Central diabetes insipidus in children and young adults: Etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases	Article	1264-1272	99	2014	10.1210/jc.2013-3724	24276447	57	F
Grandone Anna	Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: Look, measure and ask	Article	48-56	6	2013	10.1159/000348625	23429241	53	O

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

\*\* Autocertificated



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

### 3 - Ethics

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

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

## 4 - Call-specific questions

<b>Eligibility</b>	
I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria.	<input checked="" type="checkbox"/>
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Data-Related Questions and Data Protection</b> (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)	
For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.	<input checked="" type="checkbox"/>
Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities?	<input checked="" type="checkbox"/>
The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?	<input checked="" type="checkbox"/>
The Ministry of Health occasionally could contact Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	<input checked="" type="checkbox"/>
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

## 5 – Description Project

### Summary description

Obese children develop several comorbidities such as early signs of cardiovascular disease-CVD, including nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as many others including cancer. The overall objective of our prospective study is to characterize global metabolic risk factors by combining clinical/body composition evaluation, advanced multiparametric poli





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

districtual High-definition US protocol and multi-omics predictors of metabolic derangements. An integrated diagnostic algorithm for early CVD risk management will be developed in 3 categories of obese children and adolescents (primary obesity-PO, secondary to childhood cancer-SO-CCS and genetic-GO) compared to age-matched controls. In order to address 3 specific aims, pediatric endocrinologists, radiologists, a bioinformatician, a biologist and a biotechnologist will collaborate in 4 working groups.

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

In Italy, 20.4% of children are overweight and 9.4% are obese according to data collected in 2019 on 50,000 primary school children (Italian National Institute of Health); percentages are higher in males, in Southern Italy and are increasing after COVID-19 (Lancet Public Health. 2021). On the other hand, obesity is reported up to 60% in CCS and in this cohort the standardized CVD mortality risk is 12.7 (Kero AE et al. Cancer Epidem 2016; Pluimakers VG et al. Crit Rev Oncol Hematol 2019, Reulen RC et al. JAMA 2010). Obese children develop several signs of CVD, such as hypertension, insulin resistance and diabetes, NAFLD and steatohepatitis (NASH), as well as many others. In addition, NAFLD can progress to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and liver biopsy is the gold standard for its diagnosis.

PRELIMINARY DATA. Collaborators of UO1 found in 54 healthy 11.5-year-old tennis players overweight in one third and grade 1 liver steatohepatitis in 12.9%; moreover, a prevalence of 24,7 % of obesity was found in children referred to UO1 in 2021-2022 due to causes other than excess weight. Other unpublished data obtained in 180 young CCS showed that visceral adiposity by DXA was associated with conventional measures of adiposity (BMI, waist circumference) and was more predictive of biochemical metabolic abnormalities. Furthermore, 6.5% and 16,1% of CNS CCS at transition age had Metabolic Syndrome and 2 CVD risk factors, respectively.

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

Our three Pediatric endocrine/radiological units are reference centres for many obese patients (both primary-O and genetic-O) and CCS from all regions of Italy and islands. The study design will include children and adolescent with primary obesity (PO, n=200), secondary obesity in CCS (SO-CCS, n=100), genetic obesity (GO, n=30) and controls (CO, n=100). Based on the 3 AIMs and expertise of the collaborators 4 working groups (WG) were designed.

WG1: Endocrinologists of UO1 (Genova), UO2 and UO3 (Naples) will enrol patients at each centre and provide clinical and biochemical assessments of liver, glucose, lipids and DXA at 3 time points: baseline, after 6 months and after additional 12 months (total follow-up 18 months). The pediatrician under-40 to hire will coordinate the interaction between UO2 (clinical unit) and UO3 (radiologic unit) in Naples.

WG1: Endocrinologists from UO1 (Genoa), UO2, and UO3 (Naples) will enroll patients at each center and provide routine and clinical biochemistry assessments of liver, glucose, and lipids, and DXA assessments at 3 time points: baseline, after 6 months, and after further 12 months (total follow-up 18 months) in order not to be able to perform multi-omics analysis and AI (AIM3). The under 40 pediatrician who will be hired will coordinate the interaction between UO2 (clinical unit) and UO3 (radiological unit) of Naples.

WG2: The radiologist of UO1 has designed the imaging protocol (see AIM2) which will be applied in an identical way also by UO3: both centres have recently acquired an Epiq10 US with the innovative technology of LOGIQ E10; performing US evaluations with the same technology will reduce bias and facilitate the acquisition of robust normative data on controls. All patients enrolled by WG1 will undergo the same US liver/abdomen/carotid intima media thickness (IMT) and Achilles tendon protocol at all timepoints.

WG3: The biologist of UO1, with the support of the UO3 biotechnologist (under-40 to hired) will take in charge multi-omic analyses and their interpretation. All blood samples will be centralized at UO1. UO1 counts on a plasma biobank for the recruitment of control samples; moreover, all Units (1-3) will propose participation in the study to normal subjects selected among siblings or students of the same age range. Clinical traits, gender, age, will be used to create homogeneous groups (at least 30 per patient group). To ensure the reliability of biomarker identification it will be necessary to define a systematic longitudinal characterization of the patients: samples will be collected 3 times during the 18-months interval. This planning will be essential to extrapolate the molecular information intrinsically related to the disease, its course and to understand



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

how it evolves.

WG4: The bioinformatic expert will perform artificial intelligence analyses after the acquisition of all clinical/metabolic/imaging and multi-omics data at the 3 time points. AI provides algorithms capable of autonomously learning mathematical structures from all the data provided and use them for many tasks, including prediction of expected and unexpected outcomes or classifications in our obese groups.

Inclusion criteria: 1. Obese subjects (PO and GO) and CCS with a childhood CNS tumor; 2. Under 18 years at enrolment; 3. For CCS they will be Off cancer therapy at least 2 years; 4. healthy subjects under the under the age of 18.

Exclusion criteria: 1. syndromes; 2. Patients on steroid therapy.

## 5.4 Specific Aims and Experimental Design

### Specific aim 1

AIM 1 To correlate clinical and biochemical findings with body composition densitometric parameters in children and adolescents with genetic or acquired obesity compared to controls.

The a PRIORI HYPOTHESIS supporting this WP is that PO, GO and SO-CNS CCS will have excessive fat mass, reflected in BMI, waist circumference, android/ginoid fat mass ratio compared to controls. Possible differences in fat mass distribution are expected between patients and controls and within patients due to different pathophysiology of obesity in the 3 patients<sub>i</sub> groups. It is well known that pancreatic dysfunction is associated to radiotherapy independent of BMI (Sun K et al. Cell Metab 2013; 18:470-477).

METHODS. In this project, we plan to prospectively collect conventional anthropometric measurements of height, weight, BMI, waist, and hip circumferences), clinical surrogates of CVD risk such as blood pressure, and body composition parameters using DXA in 3 large cohorts of PO, SO, GO and in controls.

To better characterize the biochemical CVD risk in the different groups and to correlate the biochemical findings to specific Aims 1, 2, 3, we aim to analyse, using routine automated methods, fasting carbohydrate (HbA1c, glucose tolerance, homeostasis assessment for insulin resistance) and lipid metabolism (plasma glucose, insulin, low- (LDL) and high-density (HDL) lipoproteins, triglycerides and apolipoproteins). From insulin and glucose measurements, a homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) index will be calculated.



Densitometric evaluations for body composition (fat mass and free fat mass) will be performed by the same DXA (Lunar, General Electrics) available in UO1 (iDXA) and UO2 (Prodigy, Encore). Both the whole-body skeletal compartments and the regional ones (upper limbs, lower limb and trunk) will be quantified. As VA tissue expressed in grams and cm<sup>3</sup> is not automatically calculated by the DXA software below 20 years of age, a specific region of interest -ROI- identified between the anterior iliac crest and the lower ribs, will be standardized for a precise VA determination.

### Specific aim 2

AIM 2 To establish an early non-invasive diagnosis of liver involvement, muscle fat infiltration and intima mediathickening (IMT) by ultra-advanced ultrasound imaging techniques.

A high definition multiparametric ultrasound protocol with the use of LOGIQ-E10 high-end Ultrasound equipment (GE Healthcare) will be developed within the project in order to:

1. Estimate intra-abdominal fat by measuring with a linear probe with axial scanning the VFT -the thickness of fat tissue between the linea alba and aorta-, and the SFT -fat tissue thickness from the skin-fat interface to the linea alba.
2. Measure the thickness of the intima of the common carotid. The intima-media complex (IMC) of the common carotid arteries will be measured at the distal third up to a point 2 cm from the bifurcation, with an angle of incidence of 90°, at the posterior wall of the carotid image. The IMC measurement will be defined as the distance between two echogenic lines: the lumen-intima interface and the media-adventitial interface. Three manual measurements will be taken of each common

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<p><b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898</p>	<p><b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p><b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini</p>	<p><b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD</p>

carotid and the mean calculated.

3. Evaluate the degree of muscle fat infiltration. The adipose infiltration causes an increase in the echogenicity of the muscle because the muscle fibers are replaced by fat [Janssen BH et al. Muscle Nerve. 2014]. We will perform a quantitative measurement of the echogenicity of the muscle using regions of interest (ROIs) with the probe in axial scanning on the rectus femoris and rectus abdominus muscles, using a table with precise reference values previously established by Nijboer et al. [Muscle Nerve 2018]

4. Evaluate the integrity of the Achilles tendon according to the protocol used by Steinberg et al. [Phys Occup Ther Pediatr. 2020], measuring the cross-sectional area (CSA), % CSA of hypoechoic area, and changes in tendon size (antero-posterior diameter or tendon volume). Tendon structure will be quantified by manually selecting a region of interest (ROI) around the margin of the Achilles tendon in the transverse plane. Regions of interest will be contoured at regular intervals of 4mm over a 4cm length of tendon (starting 2cm from the distal attachment of the tendon to the calcaneal bone, to 6cm from that attachment). The software will automatically interpolate contiguous ROIs between the defined ROIs selected by the investigator, creating a tendon volume within a 4 cm length in which the proportions of echo-types will be quantified.

5. with the Attenuation assessment technique and 2D SWE to estimate the degree of fatty liver disease and associated potential fibrosis, using the protocol provided by Imajo et al [Clin Gastroenterol Hepatol. 2021] for the identified Attenuation technique and Yang for SWE [J Clin Ultrasound. 2020].

### Specific aim 3

AIM 3 To assess metabolic-omics biomarkers and develop predictive-prognostic algorithms of metabolic complications.

WG3. IDENTIFICATION OF NOVEL AND EARLY CVD BIOMARKERS IN BLOOD BY MULTI-OMICS STRATEGY: PROTEOMICS, METABOLOMICS AND LIPIDOMICS.

A PRIORY HYPOTHESIS. The application of Omics science is, to date, considered appropriate for a holistic assessment of the disease in its complexity [Price ND et al. Nat Biotechnol 2017]. CVD is a multifactorial disease, and conventional biochemical and clinical analyses can assess certain aspects of the disease. High-resolution mass spectrometry enables quantitative and unbiased large-scale evaluation of proteins, metabolites, and lipids that reflect integrated cellular responses to genomic, epigenomic, drug treatment and environmental impacts. The massive collection of information through non-targeted omic approach in obese patients and in controls will likely allow the detection of different profiles between groups highlighting biological mechanisms and identifying biomarkers as a whole: these outputs will allow for patient stratification with potential for treatment customization [Li J et al. Cell 2019].

METHODS. Patients will undergo integrated proteomic, metabolomic and lipidomic analyses in prospectively collected blood tests to detect profile changes within different metabolic risk groups at different time points. Collaborators will define the relevant molecular  $\zeta$ cause and effect $\zeta$  changes, evaluating sample types, time points, drug doses and phenotypic/disease severity. Each sample will be recorded in the management system to support immediate traceability for individual evaluations of molecular and clinical features.

VALIDATION OF OMIC-BIOMARKERS. We plan to validate the markers and biologically significant changes of the proteome, metabolome and lipidome across the 3 groups embracing the rectangular strategy [Geyer PE et al. Mol Syst Biol 2017] in which multiple studies are subjected to the same high Omics depth workflow, moving the discovery into a population-wide context in order to discern pathological effects from study-specific ones.

OMIC DATA ANALYSIS. After plasma samples characterization and appropriate data acquisition, quantitative information on proteins, metabolites, and lipids will be evaluated with open-source platforms for statistical analysis, through machine learning algorithms and clinical graph databases. The dataset obtained will subsequently be used to construct a network of co-expression clusters with a tool like WGCNA. This network identifies the relationship between each cluster and clinical



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

characteristics. Proteins or metabolites maximizing discrimination across clinical groups will be identified by the combined use of T-test, machine learning, and partial least squares discriminant analysis (PLS-DA). Volcano plot and heatmap diagrams will be applied to visualize the differences between groups and their clinical characteristics. The GO annotations associated with this core panel can define the main biological processes involved with each clinical condition. On such basis, a panel of non-invasive potential biomarkers will be constructed, further validated eventually using biochemical (ELISA or enzymatic assays) or statistical (randomized) approaches.

#### WG4 METABOLIC RISK PROFILING BY ARTIFICIAL INTELLIGENCE.

The bioinformatic will perform artificial intelligence analyses after the acquisition of all clinical/metabolic/imaging and omics data at the 3 time points. AI provides algorithms capable of autonomously learning mathematical structures from all the data provided and use them for many tasks, including prediction of expected and unexpected outcomes or classifications in our obese groups.

#### Experimental design aim 1

Due to the young age of the cohort and the primary prevention nature of the study we do not expect major CVD event during the 12-month follow-up. Known risk factors for CVD are visceral adiposity (VA), insulin resistance/diabetes mellitus (IR/DM), dyslipidemia, and hypertension, all of which cluster under the entity of metabolic syndrome-MetS [1-3]. For these reasons and for calculating the power of the study, the presence of MetS will be considered an intrinsic risk for CVD events in the future. The prevalence of MetS is reported as high as 40% in pediatric cohorts, depending on the pathogenesis of obesity [4,5].

WG1 (UO1 and UO2) will be essential for patients enrolment based on the following:

Inclusion criteria\*: 1. Subjects with Primary obesity-PO OR; 2. Subjects with Genetic obesity-GO OR; 3. Childhood cancer survivors-CCS with a previous CNS tumor, off-cancer therapy for at least 2 years OR; 4) healthy subjects AND; 4. From 5 to 17.9 years at enrolment. Exclusion criteria: 1. syndromes; 2. Patients on steroid therapy.

Notes\*: a) Participants will be classified as obese (>97th percentile) according on their BMI and WHO criteria [6]; b) subjects will be attributed to the GO group based on genetic data already available at the time of enrolment; c) CCS will be enrolled regardless of BMI based on the notion of their high prevalence of sarcopenic obesity (which places them at double risk for excess body fat and inadequate skeletal muscle) [7] and that pancreatic dysfunction is associated with oncological risk factors, i.e. radiotherapy independent of BMI [8]. Indeed, studies of individuals aged 13 to 75 years showed that normal weight obesity (normal BMI with abnormal body fat) increases the likelihood of cardiometabolic risk factors, indicating the inadequacy of BMI in the assessment of such risk [9].

WG1: Endocrinologists of UO1 (Genova), UO2 and UO3 (Naples) will enroll patients in each centre during the first 6 months of the study and will provide clinical, biochemical assessments of liver, blood glucose, lipids and DXA examinations for body composition (see Tasks 1.1, 1.2 and 1.3) at baseline, 6 and 18 months (T0-T6-T18). Time for enrolment will be 6 months, total follow-up time 18 months. The pediatrician under-40 to be hired will contribute to patients enrolment and will coordinate UO2 (clinical unit + DXA service) and UO3 (radiologic unit) in Naples.

All patients and controls will undergo at all times:

Task 1.1: clinical assessment for height, weight, BMI, waist/hip circumferences and blood pressure; the data will be standardized [6,10,11].

Task 1.2: after overnight fasting, 8 ml blood will be drawn: 5 ml to evaluate, according to GCP in pediatric obesity[12], glucose-FBG, total/LDL/HDL cholesterol, triglycerides-TG, insulin, HbA1C, transaminases and apoproteins concentrations. During the venipuncture procedure, additional 3 ml of blood will be drawn to extract the plasma for Omics analyses (See Experimental Design Aim 3). From insulin and FBG, a homeostasis model assessment-insulin resistance-HOMA-IR-index will be calculated.

Task 1.3 DXA evaluations for body composition (fat and free fat mass, kg/%) e VA tissue assessment will be performed by Lunar machines (General Electrics) available in UO1 and UO2. Automated whole-body skeletal compartments and





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

regional ones (upper/lower limbs, trunk) will be quantified, together with VA tissue through a specific designed ROI (see specific Aim 1).

Based on the data obtained by WG1 the IDF definition for the MetS in pediatrics will be applied [3]; further MetS indicators will be considered: 1) The PsiMS continuous MetS score calculated using the formula:  $(2 \times (\text{waist}/\text{height})) + (\text{FBG}/100) + (\text{TG}/150) + (\text{Systolic BP}/130) - (\text{HDL-C}/40)$  [13]; 2) standardized values for the MetS components [14]; 3) SPISE-single point insulin sensitivity estimator-based on HDL-C, TG level and BMI using the equation:  $600 \times \text{HDL} - \text{C}0.185/(\text{TG}0.2 \times \text{BM}1.338)$  [15].

### Experimental design aim 2

A high-definition multiparametric ultrasound protocol will be developed using the LOGIQ-E10 high-end Ultrasound (US) equipment (GE Healthcare) to establish an early non-invasive diagnosis of liver involvement, muscle fat infiltration, intima-media thickening (IMT) and Achilles tendon integrity. In order to integrate VA data obtained by DXA, intrabdominal fat will also be evaluated. No fasting or preparation is required for the US evaluation. Patients will be scanned in a supine position. The protocol parameters for each evaluation will be standardized and set equally in the two centers (UO1-UO3) using the same US machines. Before the start of the study, a calibration session will be performed, and two radiologists from each center will scan the patients to assess intra-reader agreement.

Ultrasound evaluations:

Task 2.1. Intra-abdominal fat evaluation: axial scanning with a linear probe will measure intra-abdominal visceral fat thickness (VFT) -skin to linea alba- and subcutaneous fat thickness (SFT) -linea alba to aorta-. Probes used: low-frequency linear broad bandwidth (L2-9-VN-D and/or ML6-15-D) and convex broad bandwidth (C2-9-VN-D or C1-6-VN-D) depending on patient age and size.

Task 2.2. Measurement of the IMT complex (IMC) of the common carotid artery (CCA): the IMC of the CCAs will be measured at the distal third up to a point 2 cm from the bifurcation, with an angle of incidence of 90°, at the posterior wall of the carotid image. The IMC measurement will be defined as the distance between two echogenic lines: the lumen-intima interface and the media-adventitial interface. Three manual measurements will be taken for each CCA, and the mean will be calculated. AI algorithms like Auto-IMT and Doppler Assistant will also be used. Probes used: high-frequency linear broad bandwidth (ML6-15-D, L2-9-D) based on patient age.

Task 2.3. Evaluation of the degree of muscle fat infiltration: adipose infiltration causes an increase in muscle echogenicity [16]. A quantitative measurement of muscle echogenicity will be performed using regions of interest (ROIs) with the probe in axial scanning on the rectus femoris and rectus abdominis muscles: the results will be compared with reference values [17]. Quantitative measurement of muscle echogenicity will be evaluated using the Echo-Level feature. Three ROIs will be plotted, and the mean value will be evaluated. Echo-Level is also known as Average Intensity, which the software calculates inside user-defined ROIs. Intensity values are obtained from the Raw B data of the machine. Additionally, 2D Shear Wave Elastography will be used to measure muscle muscle to explore the correlation between different stiffness values and different degrees of muscle fat infiltration. Probes: high and lower frequency linear broad bandwidth (ML6-15-D, L2-9-D, and/or L6-24-D for tiny patients), depending on the age of the patients.

Task 2.4. Evaluation of the integrity of the Achilles tendon: morphological changes due to fat infiltration in the Achilles tendon will be assessed through 2D volume, echogenicity, and elasticity measurements. Tendon volume will be calculated using the Advanced 3D technique, which allows the volume of the tendon to be calculated with a single axial scan. The Echo-Level feature will evaluate tendon echogenicity. 2D Shear Wave Elastography and Strain Elastography will estimate tissue stiffness and identify tendon pathology [18].

Task 2.5. Assessment of the degree of fatty liver: a. Steatosis Ratio Measurement: level values of ROIs in the kidney and liver area will be compared. b. Ultrasound-guided Attenuation Parameter (UGAP) measurement [19]: Attenuation of the sound wave in a predefined ROI will quantify hepatic steatosis. Results will be displayed in dB/m or dB/cm/MHz. c. 2D Shear Wave Elastography using a C1-6-D probe according to the protocol provided by Imaio et al [20]. Average stiffness in kPa is calculated by averaging ten measurements of liver stiffness.

### Experimental design aim 3



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

WG3. Task 3.1. Plasma samples from children and adolescent with PO, SO-CCS, GO and controls, collected 3 times during the 18-months interval, will be analyzed by proteomics, metabolomics and lipidomics analysis. Clinical traits, gender and age, will be used to create homogeneous groups (at least 30 per patient group). Following a rectangular strategy [21] allows the discovery of statistically significant differences and changes associated with a group of proteins or metabolites and the validation of protein and metabolite patterns that are characteristic of the disease states (see specific Aim 3). The goal is to find discriminating biomarkers enabling patients at risk of developing the MetS, or metabolic-cardiovascular risk factors (including IMT, liver, muscle involvement) to be identified and treated as early as possible.

The Omics analysis will be carried out with high resolution mass spectrometers. Untargeted proteomics will be performed in shotgun mode. Plasma proteins will be isolated and digested with PAC method [22], automated with the Thermo Scientific KingFisher Apex system to ensure the best reproducibility and reliability of the data. The duration of the single analyses will be chosen in order to ensure homogeneity of samples and to maintain the robustness of the data. Specific internal standards for plasma samples will be used to avoid problems due to the large dynamic range of circulating proteins and batch effects over time [23]. Untargeted metabolomics and lipidomics analysis will be conducted with C18 and HILIC chromatographies and in both positive and negative polarity in order to cover the widest possible spectrum of metabolites with different physico-chemical characteristics. Plasma metabolites and lipids isolation will be automated with the Assist Plus Liquid Handler to avoid human errors and ensure the best reproducibility of the data. Quality controls and internal standards will be used throughout the analysis to avoid bias due to the large number of analysis.

WG4 Task 3.2 Clinical, imaging and omics data will be collected and stored in an internal database (UO1) and integrated and processed using multi-omic procedures [24]. We will also include potential confounding factors (i.e. sex, age), and well-known batch effect variables (i.e. date of sampling). Batch effect will be estimated by PCA [23] and eventually removed using methods such as Combat [23]. Reproducible procedures will be developed using Jupiter Notebooks to harmonize, clean, and normalize the data to make data suitable for AI analysis. Hyper-parameter tuning and cross-validation will be used to balance bias-variance trade-off and avoiding overfitting. Data will be split into training/validation/test sets to assess unbiased model performance. Tree-based techniques including XGBoost [25] will be used to build classifier models and identify candidate predictors of obesity-related complications. Model performance will be measured by the area under the curve (AUC) and visualized by receiver operating characteristic (ROC). Features will be prioritized using techniques including SHAP values [26] to identify the most relevant markers for non-invasive diagnosis of obesity-related complications. Pathway and network analysis will be carried by STRING [27] or MetaboAnalyst [28]. Since diverse obesity subtypes will be investigated, analysis will be carried out for each obesity type based on the number of MetS components or obesity-related complication events including MetS. Analysis will be performed when the number of events will be greater than a minimum value (i.e. 20) to enhance the robustness of the results. Longitudinal data will be analysed using first each time point independently, and then transforming data into a numeric value summarizing their trend across time points followed by statistical or supervised analysis. The experienced biotechnologist under-40 to be hired (UO2), will contribute to data interpretation.

### Picture to support preliminary data

### Hypothesis and significance

The overall objective of our prospective study is to evaluate global metabolic risk factors and potential new omics and imaging predictors of metabolic derangement to define an integrated early diagnostic and prognostic algorithm for CVD risk management of pediatric patients with obesity of different origins.

## 5.5 Methodologies and statistical analyses

### Methods of data collection

WG1. All clinical and biochemical data will be collected as quantitative data; quantitative body composition DXA data will be





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

extracted from Lunar machines and converted on excel files.

WG2. All the LOGIQTM ultrasound data are collected both as quantitative and RAW DICOM data format compatible with AI platform.

WG3. Raw data obtained from the mass spectrometers analysis will be collected in dedicated servers and processed with a specific software in order to identify thousands of proteins and metabolites, such as Spectronaut software for proteins and MS-DIAL for metabolites and lipids. These features can then be further analyzed statistically and with machine learning.

WG4. Clinical, imaging and multiOmic data will be collected systematically taking care that they will be complete, thus avoiding missingness that might reduce the statistical power of the study.

Data will be stored in a dedicated server internal to the Gaslini Institute in accordance to findability, accessibility, interoperability, and reusability (FAIR) principles [29]. For building the database and managing heterogeneous data, a REDCap (Research Electronic Data Capture) web application [30] will be designed and made available to the project partners.

### Statistic plan

Sample size calculation: Sample size has been calculated in order to conduct a logistic regression analysis in which outcome variable will be the binary variable "Metabolic Syndrome (yes/no)" observed at 18 months from the enrolment in the study and covariates will be the demographic, clinical, laboratory and Omics characteristics.

In a simple logistic regression model, we related a covariate X1 to the binary response variable Y in the relationship:  $\log(P/1-P) = \beta_0 + \beta_1 X_1$ ; where P is the probability that Y=1.

We are firstly interested in testing the null hypothesis  $H_0: \beta_1 = 0$  against the alternative  $H_0: \beta_1 \neq 0$ , that the covariate is related to the binary response variable.

Software nQuery Advisor® 9.2.1.0 [31] was used to calculate the sample size required for the analysis of a logistic regression model with only one normally distributed covariate x, under the assumptions that:

- the main outcome will be the occurrence of "Metabolic Syndrome" at 18 months from the study start, the expected probability of 40% ( $p_0 = 0.30$ , i.e. estimated probability of successes at the covariate mean);
- $\alpha = \text{type I error} = 0.05$ ;
- two - sided test;
- $\beta = \text{type II error} = 0.20$  (80% power);
- $p_1$  (estimated probability of successes at the covariate mean + 1 SD) = 0.40 (turning out to an Odds Ratio of 1.56).

A minimum sample size of 232 patients will be required for the analysis.

It was demonstrated that, the N calculated needs to be adjusted when other p covariates are introduced, as follows:  $N_p = N(1/1 - r_0^2)$ ; where  $r_0^2$  is the coefficient of determination (i.e. the correlation coefficient to the power of 2) relating X1 with the other covariates [32].

Supposing a  $r_0 = 0.4$  and therefore an  $r_0^2 = 0.16$ , the required sample size turn out to be = 277.

Considering a drop-out rate of 5%, a total number of 292 patients are needed.

Subjects will be enrolled at UO1, UO2 and UO3 centers over a period of 6 months.

### Statistical analysis

AIM 1. To correlate clinical and biochemical findings with body composition densitometric parameters in children and adolescents with genetic or acquired obesity compared to controls.

Task 1.1-1.3: Clinical and biochemical findings will allow to classify patients with or without the MetS in the 3 cohorts of patients and in controls [3]. Clinical, biochemical and imaging parameters (DXA and US) maximizing discrimination across the overall cohort and the 3 obesity groups will be identified by the combined use of ANOVA, T-test, ROC analyses. Parameters associated to the MetS will be dichotomized based on cut-off values with clinical relevance or obtained by ROC analysis. Finally multivariate analyses (logistic regression analyses) will be performed for the MetS prediction.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

AIM 2 To establish an early non-invasive diagnosis of liver involvement, muscle fat infiltration and IMT.

Task 2.1-2.5: Quantitative data will allow the creation of reference tables relating to normal and pathological US data for visceral fat, IMT, degree of hepatic steatosis and degree of fat infiltration of the muscle.

AIM 3 To assess metabolic-omics biomarkers and develop predictive-prognostic algorithms of metabolic complications.

Task 3.1 The Omics dataset obtained will be used to construct a network of co-expression clusters with a tool like WGCNA. This analysis identifies the relationship between each cluster and clinical characteristics. Proteins or metabolites maximizing discrimination across clinical groups will be identified by the combined use of ANOVA, T-test, ROC and machine learning. Volcano plot and heatmap diagrams will be applied to visualize the differences between groups and their clinical characteristics. The GO annotations associated with this core panel can define the main biological processes involved with each clinical condition. The features that will be positive both for ANOVA or t-test and for ROC and which are present in all the samples, can be chosen for the calculation of the  $\zeta$ -value as described in Brambilla et al. 2012 [33]. For statistical and bioinformatics analysis will be used the latest version of R, Perseus and Cytoscape software available at the time of the experiments.

Task 3.2 To control the potential negative effect of any confounding factors, Fisher's exact test or parametric or nonparametric tests will be performed depending on categorical or numeric data type. Parametric or non-parametric tests will be applied after verification of normality test by D'Agostino-Pearson method ( $p < 0.05$ ). Diverse clinical features including age and sex will be evaluated as potential confounding factors of obesity-related complications. Differences lower than 0.05 will be considered significant. Statistical analysis will be carried out using GraphPad Prism version 8.0.1 for Windows ([www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)). Data will be analyzed with traditional statistical models including logistic regression because of their linearity, simplicity and interpretability. Data will be also investigated using supervised artificial intelligence methods coupled with a multiOmics integrative approach [24].

#### Timing of analysis data

Duration of enrollement will be 6 month (0-6 months).

Timing of clinical, biochemical, imaging and multiOmics assessment: baseline, after 6 months and after additional 12 months (T0, T6 and T18).

Total follow-up: 18 months.

## 5.6 Expected outcomes

WG1 Identification and classification of patients with MetS based on clinical and biochemical parameters will allow to assess the prevalence of MetS in children and adolescents with obesity. Furthermore, the assessment of body composition including fat mass and specific region of interest for VA will allow to establish new cut-off values of adiposity-related risk scores.

WG2 The collection of quantitative imaging data in the cohort of healthy controls and patients with obesity will allow us to create quantitative reference tables relating to normal and pathological data regarding the districts that will be explored and in particular visceral fat, intima-media thickness, degree of hepatic steatosis and degree of fat infiltration of the muscle.

WG3 Proteomics, metabolomics and lipidomics analyses will allow to discover and validate novel biomarkers and patterns enabling to classify patients at risk of developing the MetS-associated risk factors (including IMT, liver, muscle involvement).

An integrated analysis based on clinical, biochemical, multiOmics and imaging data coupled with the predictive power of AI techniques is expected to identify novel early predictors capable of predicting patients at high, moderate or low risk of developing metabolic-cardiovascular complications.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

WG1. Considering the number of patients to be enrolled and the longitudinal design of the study (evaluations at 3 time points), a drop-out rate of 5% has been considered for the sample size calculation.

WG2. The execution of the US protocol by the two centers could create a bias related both to different operators and equipment.

To overcome this, an identical setting of the two US machines present in UO1 and UO3 and a calibration session between operators will be required.

A complete and detailed protocol (type of probe, acquisition parameters) will be set in one of the two centers with the help of GE field experts.

The two operators of UO1 and UO3 will do a calibration session in the same center to verify their intrareader agreement using the set protocol.

The exam card set will be imported on the other machine, thus the two machines will share an identical protocol.

US analysis will be performed following the standardized protocols by the two trained radiologists. The measurements will be quantitative.

In case of US data inadequately collected due to non-cooperative patients or inadequate US window the acquired data will be excluded from the statistical study (drop-out rate of 5%).

WG3. Task 3.1. Plasma proteomics presents challenges due to the large dynamic range of circulating proteins. The goal is to improve depth of coverage to detect low abundance plasma proteins maintaining reproducibility of measurements and low coefficients of variation to support actionable clinical decisions. Internal standards PQ500<sub>2</sub> (Biognosys) will be used to solve this problem. Thanks to internal standards it is possible to significantly expand the protein coverage in human plasma and achieve high reproducibility between samples and sample batches over time, allowing reliable comparisons between different time points and trials.

The heterogeneity of metabolites can be a problem for their identification. To solve this problem metabolomics analyses will be conducted with different chromatographies and in both positive and negative polarity in order to cover the widest possible spectrum of metabolites.

A large number of samples can introduce bias into data analysis. To avoid this all metabolomics and lipidomics analyses will be conducted with quality control samples and internal standards to ensure the reproducibility of data over time.

WG2. Task 3.2. Data analysis using some artificial intelligence methods may not be predictive of obesity-related complications (Medium likelihood). In this case, we will apply different artificial intelligence techniques and integrative methods to leverage the stratification capability of alternative approaches.

Heterogeneity, sparsity and outliers may arise when data come from different high-throughput sources (High likelihood). In these cases, imputation and outlier detection will be considered for each omic separately before planning their integration.

Multi-omics datasets suffer from the classical 'curse of dimensionality' problem, i.e. having much fewer observation samples than features (High likelihood). In these cases, we will reduce dimensional space of the data by employing dimensionality reduction techniques such as feature extraction and feature selection. Furthermore, analysis will be carried out on datasets with a minimum number of events (i.e. 20).

## 5.8 Significance and Innovation

The proposal contributes to risk modeling in young patients with obesity clinically and biochemically characterized through the integration of a multiparametric, multidistrict US study protocol, DXA evaluation, MultiOmics assessment and development of predictive-prognostic algorithms of metabolic complications by AI.

The US is the first choice in pediatrics for non-invasiveness and repeatability and the availability of US quantitative data will allow the creation of reference tables to be used on a large scale.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea  
NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Discriminating multiOmics biomarkers profiles could enable patients at risk of developing MetS or metabolic-cardiovascular risk factors (including IMT, liver, muscle fat infiltration) to be identified, appropriately managed, and treated as early as possible.

Finally, the innovative US techniques, together with the MultiOmics approach, will also allow a more in-depth understanding of obesity-related pathogenetic mechanism and the identification of new therapeutic targets.

## 5.9 Bibliography

- 1.van Waas M et al. Ann Oncol 2010; 21:1121-1126
- 2.Casco S et al. Horm Cancer 2016; 7:289-295
- 3.Zimmet P, Pediatr Diabetes. 2007;8(5):299-306
- 4.Reisinger C et al. International Journal of Obesity 2021; 45:12;24
- 5.V.G. Pluimakersa et al. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2019, 129-141
- 6.[http://www.who.int/childgrowth/standards/technical\\_report/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/)
- 7.McCarthy, H.D. et al Pediatr. Obes. 2014, 9, 249;259; Cancer 2018;124:1225-31
- 8.Sun K et al. Cell Metab 2013; 18:470-477
- 9.Khonsari NM et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 24;13:857930
- 10.Cacciari et al. J Endocrinol Invest. 2006; 29(7):581-93.
- 11.McCarthy HD et al. Eur J Clin Nutr 2001; 55: 902;907
- 12.Styne DM et al. JCEM 2017; 102:709-757
- 13.Vukovic, R et al PLoS ONE 2017; 12, e0189232
- 14.Heshmat, R et al Diabetol. Metab. Syndr. 2017; 9, 89
- 15.Paulmichl, K. et al Clin. Chem. 2016; 62: 1211;1219
- 16.Janssen BH et al. Muscle Nerve. 2014; 50(6):968-75.
- 17.Nijboer et al. Muscle Nerve 2011;43(1):142-3
- 18.Steinberg N et al. Phys Occup Ther Pediatr. 2020; 40(3):330-344
- 19.Yang H et al. J Clin Ultrasound. 2020; 48(3):139-144
- 20.ImaJo K et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022; 20(11):2533-2541
- 21.Geyer et al. Mol Syst Biol 2017; 26;13(9):942
- 22.Batth et al. Mol Cell Proteomics 2019; 18(5):1027-1035.
- 23.Lazar C et al Brief. Bioinform. 2013, 14, 469;490
- 24.Reel PM et al. Biotechnol Adv 2021; 49:107739
- 25.Chen T. et al.2016 . <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>
- 26.Lundberg S. M. et al. Adv. Neural Inf. Process. Syst. 2017;30, 4765-4774
- 27.Szklarczyk D et al. Nucleic Acids Research 2019; 47 (D1): D607;D613
- 28.Pang Z et al. Nucleic Acids Research 2021; 49 (W1): W388;W396
- 29.Wilkinson MD et al 2016: DOI: 10.1038/sdata.2016.18
- 30.Harris PA et al. Biomed Inform. 2009;42(2):377-81
- 31.Elshoff JD: nQuery Advisor@Version 5.0 User's Guide Statistical Solutions Ltd. 8 South Bank Crosses Green Cork, Ireland
- 32.Hsieh FY et al. Statist. Med. 1998; 17, 1623-34
- 33.Brambilla et al. Blood. 2012 23;119(8):1844-7

## 5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Months 0-2

-Submission of the proposal to the ethics committee (UO1)

Sent date: 11/07/2023 16.07



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

-Setting of echographic protocol (UO1)

Months: 0-6

- Patients enrollement (T0) (UO1, UO2 and UO3)
- Ultrasonographic data acquisition (UO1 and UO3)
- Sample collection and pilot experiments proteomics, metabolomics and lipidomics analysis (UO1)
- Development of electronic tables and REDCap database (UO1)

### Milestones 12 month

Months 6-12:

- Patients evaluation (T6)
- Ultrasonographic data acquisition
- Proteomics, metabolomics and lipidomics analysis
- Hardware acquisition and database development
- Data entry in the REDCap database
- Development of analysis pipelines to perform reproducible multiOMIC integrative analysis procedures based on artificial intelligence techniques

### Milestones 24 month

Months 12-20:

- Patients evaluation (T18)
- Ultrasonographic data acquisition and preliminary data processing
- Proteomics, metabolomics and lipidomics analysis
- Data pre-processing

Months 20-24

- Statistical analyses
- MultiOmic integrative analysis and biomarker identification

### Gantt chart

GANTT chart\_PNRR.pptx

## 5.11 Equipment and resources available

### Facilities Available

UO1.

- 1) DXA Lunar iDXA (General Electrics)
- 2) LOGIQ-E10 high-end Ultrasound equipment (GE Healthcare).

Specific ultrasound machine tools:

- Auto-IMT, Doppler Assistant to measure the intima-media complex of the common-carotid artery
- Echo-Level to measure muscle echogenicity
- 2D Shear Wave Elastography (SWE) to evaluate muscle stiffness
- 2D SWE and Ultrasound-guided Attenuation Parameter (UGAP) to evaluate liver stiffness
- XDclear linear and convex transducers help deliver a powerful, pure, and efficient sound wave with wider bandwidth. This results in impressive deep penetration and high resolution, enabling ultrasound to be used on a broad range of patients and





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

in different type of districts

- 3) Orbitrap Exploris 480 Mass Spectrometer with FAIMS Pro Duo Interface and coupled with the Evosep One chromatographic platform for the identification and quantification of thousands of proteins down to the single cell level.
- 4) Orbitrap Fusion Tribrid Mass Spectrometer with FAIMS Pro Interface and AcquireX data acquisition workflow, coupled with a Vanquish HPLC System for the identification and quantification of metabolites and lipids associated with the diagnosis/prognosis of diseases.
- 5) 3 IBM HPC Server with 16, 24 and 32 Core and IBM Storwize V3700 40 TB Storage for the use of software dedicated to the management of Big Data.
- 6) Thermo Scientific KingFisher Apex System, the pinnacle of automated purification for DNA, RNA, proteins, and cells.
- 7) Assist Plus Liquid Handler (INTEGRA Biosciences) to accelerate and simplify everyday tasks while reducing manual activities and human error.

UO2: DXA Lunar Prodigy (General Electrics)

UO3. LOGIQ-E10 high-end Ultrasound equipment (GE Healthcare).

Specific ultrasound machine tools:

- Auto-IMT, Doppler Assistant to measure the intima-media complex of the common-carotid artery
- Echo-Level to measure muscle echogenicity
- 2D Shear Wave Elastography (SWE) to evaluate muscle stiffness
- 2D SWE and Ultrasound-guided Attenuation Parameter (UGAP) to evaluate liver stiffness
- XDclear linear and convex transducers help deliver a powerful, pure, and efficient sound wave with wider bandwidth. This results in impressive deep penetration and high resolution, enabling ultrasound to be used on a broad range of patients and in different type of districts

#### Subcontract

not applicable

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

Not applicable as no secondary collaborators are included in the research group.

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

#### What is already know about this topic?

US is a suitable imaging technique for the assessment of body fat and liver involvement in pediatric obesity. Preliminary data consider separately US elastography of the liver or US of fat mass and cardiovascular health in overweight/obese children (Bailey SS et al. Acta Radiol. 2017; Yang H et al. J Clin Ultrasound. 2020; Imajo K et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; Cote AT et al. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(15):1309-19; Mitsinikos T et al. Pediatr Clin North Am. 2021; 68(6):1309-1320; Licenziati MR et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021; 9;31(4):1317-1323). On the other hand Omic science is considered appropriate for an holistic assessment of complex disease [Price ND et al. Nat Biotechnol 2017], such as obesity, a multifactorial condition predisposing to systemic complications as CVD. Preliminary Omics studies studies have highlighted the relation between BMI and biomarkers of CVD risk [Hai-Tao Yu et al. Asia Pac J Clin Nutr 2018; Cominetti O et al. Sci Rep. 2018].

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

Previous studies have addressed the relationship between waist circumference (surrogate for VA), or DXA body composition measures and MetS or it's components, in normal or obese pediatric cohorts. In parallel, studies separately explored US liver elastography or US of fat mass outcomes in overweight children. Although US, through share wave





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

technology and the recent UGAP, allows to assess the degree of hepatic steatosis, there is still a lack of reference data in the pediatric age. In the Omics field, a peculiar amino acid metabolism and a different expression of proteomic biomarkers were reported in obesity and insulin resistance in adults; however, data are scarce in the pediatric age. Recently, a new entity termed normal weight obesity, has highlighted the limitation of BMI in the definition of obesity in children with excess fat, but CVD risk has yet to be explored in this cohort. Studies integrating clinical biochemical, imaging and MultiOmics parameters are lacking in pediatrics.

### What this research adds?

The creation of a global CVD risk score considering different aspects of the obese children in a unique -360°-panoramic view of the child using a clinical, multicompartimental densitometric and multiparametric US model and multiomic assessment integrated by artificial intelligence analyses.

### Details on what this research adds

The clinical WG1 will evaluate the prevalence of MetS in a large cohort of children and adolescents with obesity of various origin and establish threshold values for VA by DXA for the prediction of MetS and obesity-related risk factors.

The imaging WG2 will establish reference tables relating to normal and pathological data regarding VA, IMT, degree of hepatic steatosis and of fat infiltration of muscle allowing to be used on a large scale.

WG3: a) Proteomics, metabolomics and lipidomics analyses will allow to discover and validate novel biomarkers and models/patterns that enable to classify patients at risk of developing MetS-associated risk factors (including VA, IMT, liver and muscle involvement); b) An integrated analysis based on clinical, biochemical, multiOmics and imaging data combined with the predictive power of AI techniques is expected to identify novel early predictors of patients at high, moderate or low risk of developing MetS and obesity-related risk factors.

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

In the context of a global warning of obesity pandemic [Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021], increasing lifespan of CCS with long-term higher CVD risk and mortality [Pluimakers VG et al. Crit Rev Oncol Hematol 2019], and serious social burden and health economic costs [Zamosky L. Med Econ. 2013], our multidisciplinary approach will allow to:

1) characterize pediatric obesity based on the distribution and quantification of body fat; 2) Identify new markers for a non-invasive diagnosis of comorbidities; 3) integrate clinical, imaging, omics data from PO, GO and SO patients to define a risk profile for each category; 4) optimize strategies for an early diagnosis and management of complications. Our expected relapse prospects are the 1. creation of new references for non-invasive diagnosis of obesity related complications; 2. Creation of a risk score by AI for an early identification of metabolic CVD risks; 3. Clinical Trials to test new drugs for obesity (phase I and beyond).

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

Public health: 1) improved early health assessment and treatment in young patients with obesity-related comorbidities; 2) reduction of the socio-economic burden of obesity over lifespan.

Clinical practice: 1) development of a new follow-up strategy based on metabolic-CVD risk profiles obtained from AI algorithms and early treatment of obesity-related complications; 2) validation of the same holistic CVD risk profile in the general population.

Exploring obesity-related comorbidities with innovative, minimally invasive (blood samples) or non-invasive (US) diagnostic tools will result in useful insights for clinicians of different specialties: general practitioner, endocrinologist, oncologist, cardiologist and more.

Patient care: 1) reduction of major CVD events and healthcare costs; 2) increased awareness of different CVD risks in adult life; 2) adoption of shared-decision making strategies based on AI algorithm; 3) improvement of standard of care.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## 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	174.350,00	174.350,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	330.000,00	0,00	330.000,00	35,11
3a.1 Equipment (Leasing -	316.800,00	105.000,00	211.800,00	22,53
3a.2 Equipment (buying)	135.000,00	81.000,00	54.000,00	5,74
3b Supplies	181.170,00	0,00	181.170,00	19,27
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	27.000,00	0,00	27.000,00	2,87
6 IT Services and Data Bases	8.000,00	0,00	8.000,00	0,85
7 Travels	16.500,00	0,00	16.500,00	1,76
8 Publication Costs	18.000,00	0,00	18.000,00	1,91
9 Dissemination	15.750,00	0,00	15.750,00	1,68
10 Overheads *	65.780,00	0,00	65.780,00	7,00
11 Coordination Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	1,28
<b>Total</b>	<b>1.300.350,00</b>	<b>360.350,00</b>	<b>940.000,00</b>	<b>100,00</b>

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

### Report the Co-Funding Contributor:

UO1: 2months/project salary for PI (€ 30000); 2months/project salary for CoPI (€ 21000); 2months/project salary for Collaborator (€ 26000); 2months/project salary for Collaborator (€9000); 4 months/project salary for U40 for 2 persons (€ 17.000 x2=€34000);

Equipment leasing: 1 server for storage and computation (€72000: 1/3 €24000); software di rielaborazione for optimization of the 2 Logiq 10 instruments (€ 94800: 1/3 €36200);

Equipment buying: 1 HPLC Vanquish Neo (Thermo)(3/5 of 70000€), 1 HPC server (3/5 of €35000) and 1 BeatBox (Preomics) for samples preparation (3/5 of €25000). Total CO-funding €81000;

UO2 4months/project salary for Collaborator (€ 24350);

UO3 4months/project salary for Collaborator (€ 30000).

Budget Justification	
1 Staff Salary	UO1: 2months/project-prj PI (€32000); 2months/prj CoPI (€21000); 2months/prj Collab. (€ 26000); 2months/prj salary Collab.(€9000); 4 months/prj for U40 for 2 persons (€34000); UO2 4months/prj Collab. (€24300); UO34months/prj Collab (€30000).



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

2 Researchers' Contracts	UO1: 1 contract for Study coordinator (2 years)(€80.000); 2 year Scholarship for data manager (€40.000) UO2: 2 research contract to hire for Study collaborators (2 years) (€160000) UO3: 1 contract in US technology and development (2 years)(€50.000)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	UO1: 1 server for storage and computation (€72000: for 2 years €48000); SW/HW Technology implementation on current ultrasound scanner (€94800: for 2 years €63800); UO3:SW/HW Technology implementation on current ultra scanner (€150000: for 2 years €100000)
3a.2 Equipment (buying)	1 HPLC Vanquish Neo (Thermo)(2/5 of 70000€), 1 HPC server (2/5 of 35000 €) for elaboration of experimental data and 1 BeatBox (Preomics) for samples preparation (2/5 of 25000 €). Total 52000 € for MoH.
3b Supplies	UO1: Reagents and supplies for LC-Tandem MS proteomics, metabolomics, lipidomics (€87500); frizer -80° (€20000) UO2: Reagents and supplies for LC-Tandem MS proteomics, metabolomics, lipidomics (€75000)
3c Model Costs	no applicable
4 Subcontracts	not applicable
5 Patient Costs	patients insurance €12000; travel costs for patients €15000 (calculated €150 for 100 pts outside the region)
6 IT Services and Data Bases	statistical analyses (8000)
7 Travels	8 National and International meetings for collaborators + 2 for collaborators to hire UO1 €8700 UO2 €4500 UO3 €3300
8 Publication Costs	7 Open access articles UO1 €10000; UO2 €5000; UO3 €3000
9 Dissemination	Organization of a final Meeting, Partecipation to National and international meetings UO1 €8500; UO2 €4000; UO3 €3250
10 Overheads	7% overheads UO1 €35080; UO2 €18700; UO3 €12000
11 Coordination Costs	Organization of Face-to-Face Periodic Meetings (kick off at start and final meeting)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

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	120.000,00	120.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	120.000,00	0,00	120.000,00	23,94
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	166.800,00	55.000,00	111.800,00	22,30
3a.2 Equipment (buying)	135.000,00	81.000,00	54.000,00	10,77
3b Supplies	106.170,00	0,00	106.170,00	21,18
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	27.000,00	0,00	27.000,00	5,39
6 IT Services and Data Bases	8.000,00	0,00	8.000,00	1,60
7 Travels	8.700,00	0,00	8.700,00	1,74
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	2,00
9 Dissemination	8.500,00	0,00	8.500,00	1,70
10 Overheads	35.080,00	0,00	35.080,00	7,00
11 Coordination Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	2,39
<b>Total</b>	<b>757.250,00</b>	<b>256.000,00</b>	<b>501.250,00</b>	<b>100,00</b>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

<b>Budget Justification</b>	
1 Staff Salary	2months/project salary for PI (€ 30000); 2months/project salary for CoPI (€ 21000); 2months/project salary for Collaborator (26000); 2months/project salary for Collaborator (9000); 4 months/project salary for two U40 (€ 17.000x2=34000)
2 Researchers' Contracts	UO1 1 contract for Study coordinator (2 years)(€ 80.000); 2 year Scholarship for data manager (€ 40.000) UO2 UO3
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	1 server for storage and computation (€72000: for 2 years €48000); SW/HW Technology implementation on current ultrasound scanner (€94800: for 2 years €63800)
3a.2 Equipment (buying)	1 HPLC Vanquish Neo (Thermo)(2/5 of 70000€), 1 HPC server (2/5 of 35000 €) for elaboration of experimental data and 1 BeatBox (Preomics) for samples preparation (2/5 of 25000 €). Total 52000 € for MoH.
3b Supplies	Reagents and supplies for LC-Tandem MS proteomics, metabolomics, lipidomics (€ 87500); frizer -80° (€20000)
3c Model Costs	not applicable
4 Subcontracts	not applicable
5 Patient Costs	patients insurance 12000 €; travel costs for patients 15000 € (calculated 150 euro for 100 pts outside the region)
6 IT Services and Data Bases	not applicable
7 Travels	6 International meetings (1 per participant)
8 Publication Costs	4 Open access articles
9 Dissemination	Organization of a final Meeting
10 Overheads	7% overheads
11 Coordination Costs	Organization of F2F Periodic Meetings (kick off at start and final meeting)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

Proposed total budget UO2 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria Vanvitelli (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	24.350,00	24.350,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	59,88
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	75.000,00	0,00	75.000,00	28,07
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.500,00	0,00	4.500,00	1,68
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,87
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	1,50
10 Overheads	18.700,00	0,00	18.700,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>291.550,00</b>	<b>24.350,00</b>	<b>267.200,00</b>	<b>100,00</b>





Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

### Budget Justification

1 Staff Salary	4months/project salary for Collaborator (€24350)
2 Researchers' Contracts	1 research contract for a pediatrician under-40 to hire (coordination role between UO2 and UO3) (2 years)(€ 80.000); 1 research contract for biotechnologist (coordination with the Collaborator of WG4/UO1) (2 years)(€ 40.000)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not applicable
3a.2 Equipment (buying)	non applicable
3b Supplies	Reagents and supplies for LC-Tandem MS proteomics, metabolomics, lipidomics (€75000)
3c Model Costs	not applicable
4 Subcontracts	not applicable
5 Patient Costs	not applicable
6 IT Services and Data Bases	not applicable
7 Travels	National and International meetings €4500
8 Publication Costs	2 Open access articles €5000
9 Dissemination	Partecipation to National and international meetings €4000
10 Overheads	7% overheads €18700
11 Coordination Costs	not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

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	30.000,00	30.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	50.000,00	0,00	50.000,00	29,15
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	150.000,00	50.000,00	100.000,00	58,29
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.300,00	0,00	3.300,00	1,92
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,75
9 Dissemination	3.250,00	0,00	3.250,00	1,89
10 Overheads	12.000,00	0,00	12.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>251.550,00</b>	<b>80.000,00</b>	<b>171.550,00</b>	<b>100,00</b>



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

### Budget Justification

1 Staff Salary	4months/project salary for Collaborator (€30000)
2 Researchers' Contracts	1 research contract in ultrasonography technology and development (2 years)(€50.000)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	SW/HW Technology implementation on current ultra scanner (€150000: for 2 years €100000)
3a.2 Equipment (buying)	not applicable
3b Supplies	not applicable
3c Model Costs	not applicable
4 Subcontracts	not applicable
5 Patient Costs	not applicable
6 IT Services and Data Bases	not applicable
7 Travels	National and International meetings for collaborators €3300
8 Publication Costs	1 or 2 Open access articles €3000
9 Dissemination	Partecipation to National and international meetings €3250
10 Overheads	7% overheads €12000
11 Coordination Costs	not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## Principal Investigator Data

Cognome: MAGHNIE

Nome: MOHAMAD

Cognome di nascita: Genova

Genere: M

Codice fiscale: MGHMMD57E05Z229N

Documento: Carta d'identità, Numero: CA491231Y

Data di nascita: 05/05/1957

Luogo di nascita: BEIRUT

Provincia di nascita: GE

Indirizzo lavorativo: Largo Gaslini 5, Building 16

Città: GENOVA

CAP: 16147

Provincia: GE

Email: mohamadmaghnie@gaslini.org

Altra email: Mohamad.Maghnie@unige.it

Telefono: +393487801090

Qualifica: Professore Ordinario di Pediatria

Struttura: Università degli Studi di Genova

Istituzione: IRCCS Istituto Giannina Gaslini

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No

Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università di Genova

Nome istituzione SSN: IRCCS ISTITUTO GIANNINA GASLINI

Tipo contratto: Professore Ordinario distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2023 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

<b>Project Code:</b> PNRR-MCNT2-2023-12377898	<b>Call section:</b> Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
<b>Applicant Institution:</b> Istituto Giannina Gaslini	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> MAGHNIE MOHAMAD

## Project validation result

---

Message: Success

Timeline (months)	0-2	2-6	6-12	12-20	20-24
Submission of the proposal to Ethics committee (UO1)					
Ultrasound protocol setup (UO1, UO3)					
Patients and controls evaluations (UO1, UO2, UO3) a. clinical evaluation (T0-T6-T18) b. biochemical evaluation (T0-T6-T18) c. blood sample collection (T0-T6-T18)					
Pilot experiments proteomics, metabolomics and lipidomics analysis (UO1)					
Development of electronic tables and REDCap database (UO1)					
Ultrasound data acquisition (UO1, UO3) (T0-T6-T18)					
DXA data acquisition (UO1, UO2) (T0-T6-T18)					
Proteomics, metabolomics and lipidomics analysis (UO1)					
a. Hardware acquisition and database development (UO1) b. Data entry in the REDCap database c. Development of analysis pipelines to perform reproducible multiomic integrative analysis procedures (AI)					
Data pre-processing (AI) (UO1)					
Data analyses, integration and validation MultiOmic integrative analysis and biomarker identification					