

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Delibera n. 483 del 26/5/2023

Proposta n. 534 del 2023

Oggetto: PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA- PNRR - MISSIONE 6 COMPONENTE 2
INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN –
PROGETTO “MACKLIN EFFECT, QUANTITATIVE IMAGING ANALYSIS AND CYTOKINE PROFILING TO PREDICT
LUNG FRAILITY IN ARDS (MACKLIN ARDS)”. COD. PROGETTO PNRR-MAD-2022-12376796– PRESA D'ATTO
AMMISSIONE A FINANZIAMENTO E PARTECIPAZIONE DI AOUP PARTNER QUALE UO 4 – CAPOFILIA IRCCS
OSPEDALE SAN RAFFAELE DI MILANO– CODICE CUP DERIVATO D53C22003880007 – CODICI AZIENDALI:
CAP PNRR4906 - CDC 49060103 – UDP 4906PNRR – FONDI NEXTGENERATIONEU

Responsabile del Procedimento: Botrini Franca

Dirigente: Botrini Franca

Struttura competente: U.O. MARKETING, PROGETTI SPECIALI E CONVENZIONI ATTIVE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

(L.R.T. 24/02/2005, n.40)

Deliberazione del Direttore Generale

Struttura organizzativa proponente: U.O. MARKETING, PROGETTI SPECIALI E CONVENZIONI ATTIVE

Responsabile del procedimento: Dr.ssa Franca Botrini
(Documento Firmato Digitalmente)

Il Dirigente: Dr.ssa Franca Botrini
(Documento Firmato Digitalmente)

OGGETTO: Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza- **PNRR** - Missione 6 Componente 2 Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN – Progetto “*MAcklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)*”. Cod. progetto PNRR-MAD-2022-12376796– Presa d’atto ammissione a finanziamento e partecipazione di AOUP PARTNER quale UO 4 – CAPOFILA IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano– Codice CUP derivato D53C22003880007 – Codici Aziendali: CAP PNRR4906 - CDC 49060103 – UDP 4906PNRR – FONDI NextGenerationEU

IL DIRETTORE U.O. MARKETING, PROGETTI SPECIALI E CONVENZIONI ATTIVE

Richiamati:

- 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 e stabilisce gli obiettivi del dispositivo, il suo finanziamento, le forme di finanziamento dell'Unione erogabili nel suo ambito e le regole di erogazione di tale finanziamento;
- il D.L. del 31 maggio 2021, n. 77, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n.108 avente ad oggetto “*Governance del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure*”, il quale definisce il quadro normativo nazionale finalizzato a semplificare e agevolare la realizzazione dei traguardi e degli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR);

Rilevato che il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza articola la Missione 6 Salute nelle due componenti:

- C1. Reti di prossimità, strutture intermedie e telemedicina per l’assistenza sanitaria territoriale - Affidata al Coordinamento del Ministero della Salute per il tramite dell’Agenas;
- C2. Innovazione, ricerca e digitalizzazione del servizio sanitario nazionale - Affidata al coordinamento diretto del Ministero della Salute, al cui interno è previsto l’investimento 2.1 “*Valorizzazione della ricerca biomedica del SSN*”;

Preso atto che in attuazione del PNRR, nell'ambito della componente 2 - investimento 2.1 "Valorizzazione della ricerca biomedica del SSN"

- in data 20/4/2022, il Ministero della Salute pubblicava "Avviso per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC); 2. Malattie Rare (MR); 3. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 3.1 Fattori di rischio e prevenzione 3.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia";
- in tale contesto, l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano ha presentato il progetto di ricerca candidato a finanziamento 3. Malattie Croniche non trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice progetto PNRR-MAD-2022-12376796 dal titolo "MAcklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)" individuando quale Principal Investigator della ricerca il Prof. Michele De Bonis;
- che l'anzidetto progetto prevede il coinvolgimento di questa Azienda Ospedaliero Universitaria quale Unità Operativa (UO) 4 partecipante, tramite il Dott. Fabio Guarracino, Direttore UO Anestesia e Rianimazione Cardio-Toraco-Vascolare, nel ruolo di Principal Collaborator e Responsabile UO4;

Dato atto che il Progetto denominato "MAcklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)" è stato valutato positivamente e che è stato ammesso a finanziamento, come da comunicazione del Ministero della Salute a mezzo WorkFlow ricerca, per un importo complessivo di € 980.000,00 (Euro novecentottantamila/00);

Richiamata la convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione Generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e il Principal Investigator della ricerca, il Prof. Michele De Bonis (IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano) per la regolamentazione dello svolgimento del progetto dal titolo "MAcklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)" che vede il coinvolgimento delle Unità Operative sotto indicate, come da progetto allegato alla citata convenzione:

UO 1 -IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano (CAPOFILA)

UO 2 - Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (PARTNER)

UO 3 - Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza(PARTNER)

UO 4 - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa (PARTNER)

Rilevato che il progetto approvato individua quale Unità Operativa 4 l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, con il Dott. Fabio Guarracino, Direttore della UO Anestesia e Rianimazione Cardio-Toraco-Vascolare, quale Principal Collaborator - Responsabile UO 4 e che il budget di spesa previsto in favore della Unità Operativa 4 risulta essere pari ad Euro 100.000,00:

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	17.560,00	0,00	17.560,00	17,56
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	8.000,00	0,00	8.000,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	3.000,00	0,00	3.000,00	3,00
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	2,00

8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	3,00
10 Overheads	6.440,00	0,00	6.440,00	6,44
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	100.000,00	0,00	100.000,00	100,00

Dato atto che il budget risulta ripartito tra le diverse voci di spesa a fronte delle seguenti corrispondenti esigenze progettuali manifestate dal Responsabile UO 4:

Budget Justification	
1 Staff Salary	No cost
2 Researchers' Contracts	Research contracts for 24 months to conduct project's activities
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	No cost
3a.2 Equipment (buying)	No cost
3b Supplies	All UOs: cytokine-proteomic-metabolomic kits; ECMO consumables (cannula, insertion kit, oxygenator, biocompatible circuit, two-way reservoir priming bag); esophageal probe; bronchoalveolar lavage kit; pronation and CPAP masks-helmet-fixing devices
3c Model Costs	No cost
4 Subcontracts	UO4 will contribute its own part to the CRO subcontract
5 Patient Costs	No cost
6 IT Services and Data Bases	U01 - U02 - U03 - U04: Software for: 1- Cloud imaging; 2- Online randomization system and database for data collection; 3- upgraded wifi system for imaging sharing; 4- software for image anonymization
7 Travels	Travel cost for meeting/congress/conference travel - Travels expenses for coordination of the project, participation at national /international meetings to communicate project results
8 Publication Costs	No cost
9 Dissemination	Congress fee; congress organization
10 Overheads	Overheads 7%
11 Coordination Costs	No cost

Considerato in particolare che la convenzione attuativa tra il Ministero della Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e il Principal Investigator (allegata al presente atto), ricevuta dallo stesso Capofila, disciplina i rapporti e gli obblighi delle parti nonché le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento che saranno declinate nel Protocollo d'Intesa da sottoscrivere tra il Capofila – Istituto IRCCS ospedale San Raffaele di Milano - e i Partners tra i quali anche l'AOU;

Dato atto che per l'avvio e la gestione del progetto ammesso a finanziamento questa Azienda ha provveduto ad acquisire, per il tramite del Responsabile UO 4, il CUP derivato D53C22003880007, collegato al CUP Master C43C22001330007 già acquisito dall' IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e che per la corretta imputazione e tracciabilità di tutti i fattori produttivi necessari per la realizzazione della progettualità oggetto del presente atto sono stati creati, dalla UO Gestioni Economiche e Finanziarie, i codici aziendali CAP PNRR4906 - CDC 49060103 – UDP 4906PNRR;

Preso atto che l'attività di ricerca è da svolgersi nell'arco temporale di 24 mesi dalla vigenza della convenzione a partire dal 20.05.2023;

Atteso che il Responsabile UO 4, nell'ambito della gestione delle attività progettuali, dovrà garantire che tutte le attività, vengano svolte nel rispetto delle disposizioni previste dal corpus normativo vigente in

tema di Protezione dei Dati Personali dal Regolamento Europeo GDPR 2016/679 (*General Data Protection Regulation*);

Ritenuto necessario, pertanto:

- prendere atto dell'avvenuta ammissione a finanziamento del progetto in oggetto e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 4 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;
- demandare l'attuazione delle attività in esso previste a carico del Responsabile Unità Operativa 4, Dott. Fabio Guarracino, direttore UO Anestesia e Rianimazione Cardio-Toraco-Vascolare, nel ruolo di Principal Collaborator;
- ratificare la sottoscrizione delle dichiarazioni rese ai sensi dell'art.4 lett b) e c) della convenzione attuativa citata (acquisita agli atti dell'ufficio proponente), di *"Mancato ricorrere di ulteriori finanziamenti relativi alle medesime attività oggetto del progetto finanziato"* e di *"accettazione dei termini della convenzione attuativa"* da parte del Direttore Generale e del Responsabile dell'Unità Operativa 4 al progetto in oggetto predisposta ed inviata al destinatario istituzionale con nota del 07/03/2023;

Ritenuto opportuno conferire al presente atto l'immediata eseguibilità, ai sensi dell'art. 42 c.4 della L.R.T. n. 40/2005 e ss.mm.ii., al fine di consentire l'avvio degli adempimenti necessari alle attività progettuali;

PROPONE

Per i motivi in premessa citati e che qui si intendono integralmente richiamati:

1. di prendere atto dell'avvenuta ammissione a finanziamento del progetto Malattie Croniche non trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice progetto - PNRR-MAD-2022-12376796 - dal titolo *"MAcklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)"* e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 4 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;
2. di prendere atto della convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della salute, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, il Principal Investigator della ricerca il Prof. Michele De Bonis per la regolamentazione del progetto dal titolo *"MAcklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)"* di cui al punto che precede, a seguito di ammissione a finanziamento a valere sui fondi **PNRR 2022** - Fondi NextGenerationEu, da svolgersi tra i centri interessati e tra questi presso l'AOUP quale Unità Operativa partecipante 4 ed in particolare presso la UO Anestesia e Rianimazione Cardio-Toraco-Vascolare;
3. di prendere atto che, ai sensi dell'art.4 della convenzione attuativa, l'attività di ricerca del progetto deve svolgersi nell'arco temporale di 24 mesi della vigenza della convenzione, salvo proroga, con inizio dal 20/05/2023;
4. di ratificare la disponibilità alla partecipazione e la sottoscrizione delle dichiarazioni rese ai sensi dell'art. 4 lett b) e c) della convenzione attuativa citata (acquisita agli atti dell'ufficio proponente), di *"Mancato ricorrere di ulteriori finanziamenti relativi alle medesime attività oggetto del progetto finanziato"* e di *"accettazione dei termini della convenzione attuativa"*, da parte del Direttore Generale e del Responsabile dell'Unità Operativa 4 partecipante al progetto in oggetto, Dott. Fabio Guarracino, di cui alla nota del 07/03/2023 (agli atti);
5. di prendere atto che il finanziamento dedicato per l'esecuzione delle azioni di progetto, in favore di questa Azienda, è pari a un importo complessivo di Euro 100.000,00 da imputare come di seguito indicato (tabella a pag. 55 del progetto) :

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	17.560,00	0,00	17.560,00	17,56
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	8.000,00	0,00	8.000,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	3.000,00	0,00	3.000,00	3,00
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	2,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	3,00
10 Overheads	6.440,00	0,00	6.440,00	6,44
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	100.000,00	0,00	100.000,00	100,00

6. di prendere atto del suddetto finanziamento a fronte delle seguenti corrispondenti esigenze progettuali manifestate dal Responsabile UO 4:

Budget Justification	
1 Staff Salary	No cost
2 Researchers' Contracts	Research contracts for 24 months to conduct project's activities
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	No cost
3a.2 Equipment (buying)	No cost
3b Supplies	All UOs: cytokine-proteomic-metabolomic kits; ECMO consumables (cannula, insertion kit, oxygenator, biocompatible circuit, two-way reservoir priming bag); esophageal probe; bronchoalveolar lavage kit; pronation and CPAP masks-helmet-fixing devices
3c Model Costs	No cost
4 Subcontracts	UO4 will contribute its own part to the CRO subcontract
5 Patient Costs	No cost
6 IT Services and Data Bases	U01 - UO2 - UO3 - U04: Software for: 1- Cloud imaging; 2- Online randomization system and database for data collection; 3- upgraded wifi system for imaging sharing; 4- software for image anonymization
7 Travels	Travel cost for meeting/congress/conference travel - Travels expenses for coordination of the project, participation at national /international meetings to communicate project results
8 Publication Costs	No cost
9 Dissemination	Congress fee; congress organization
10 Overheads	Overheads 7%
11 Coordination Costs	No cost

7. di demandare ai competenti uffici amministrativi ogni adempimento finalizzato all'acquisizione delle risorse necessarie all'avvio delle attività progettuali anche nelle more di ricezione dell'erogazione a titolo di anticipazione da parte del Capofila IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano secondo le modalità stabilite dalle vigenti procedure aziendali, ivi compresa la procedura aziendale n.202 per la gestione dei contributi finalizzati, e nel rispetto delle disposizioni in particolare degli artt. 5 e 6 della convenzione attuativa sottoscritta;
8. di demandare alla UO Politiche e Gestione delle Risorse Umane l'attuazione delle attività di acquisizione del personale previste dalle tabelle di cui innanzi, a seguito della ricezione previa, ove occorra, interlocuzione con il Dott. Fabio Guarracino, della specifica richiesta utilizzando i codici aziendali appositamente creati e riportati in oggetto;
9. di demandare alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DMP, alla UO Patrimonio, Gare e Servizi e ad ogni altra eventuale UO/struttura/funzione aziendale responsabile di spesa, in base alle rispettive competenze individuate dalla DOA 01, l'attuazione delle attività di approvvigionamento previste dalla tabella di cui innanzi, a seguito della ricezione previa interlocuzione con il Dott. Fabio Guarracino, delle esigenze effettive correlate alle attività progettuali della ricerca, e a valere sulle risorse assegnate a questa Azienda, utilizzando i codici aziendali appositamente creati dalla UO Gestioni Economiche e Finanziarie e riportati in oggetto e nel rispetto delle disposizioni e procedure per l'esecuzione dei contratti di cui ai citati artt. 5 e 6 della convenzione attuativa già sottoscritta;
10. di demandare altresì all'UO Gestioni Economiche e Finanziarie ogni adempimento di competenza in materia di fatture/note (attive e passive) e di pagamenti e incassi;
11. di individuare il Dott. Fabio Guarracino, Direttore UO anestesia e Rianimazione Cardio-Toraco-Vascolare, quale Responsabile Scientifico dell'esecuzione delle attività progettuali;
12. di dare atto che tutti i costi attinenti al progetto devono essere sostenuti utilizzando i Codici Aziendali CAP PNRR4906 - CDC 49060103 - UDP 4906PNRR e che tutti gli atti amministrativi adottati in attuazione del progetto in argomento, nonché i documenti attestanti i relativi pagamenti, dovranno riportare il codice CUP derivato D53C22003880007 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;
13. di rinviare a successivi provvedimenti la formalizzazione dell'accordo da sottoscrivere tra il capofila - IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e i partner tra i quali anche l'AOUP;
14. di inviare il presente atto al "*Gruppo di lavoro AOUP. Rendicontazione del PNRR*" costituito con deliberazione n.131 del 17/02/2023 per gli eventuali adempimenti di competenza;
15. di trasmettere il presente atto alle UUOO/strutture/funzioni aziendali citate ai punti precedenti nonché alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DAI per gli adempimenti di rispettiva competenza;
16. di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42, c.2 della L.R.T. n. 40/2005 nonché di conferire al presente atto immediata eseguibilità per le motivazioni in premessa richiamate;

IL DIRETTORE GENERALE

Letta e valutata la sopraesposta proposta, presentata dal Direttore dell'UO in frontespizio indicata e dato atto che la medesima rispetta le indicazioni impartite dalla Direzione Aziendale in merito all'oggetto della presente delibera;

Evidenziato che il Responsabile del Procedimento e il Dirigente proponente, con la sottoscrizione della proposta di cui al presente atto, dichiarano, sotto la propria responsabilità ai sensi e agli effetti degli artt.

47 e 76 del DPR n.445 del 28/12/2000, che in relazione alla presente proposta non si trovano in condizioni di incompatibilità di cui all'art. 35 bis del D. Lgs. n.165/2001 né sussiste conflitto di interessi di cui all'art. 6 bis della Legge 241/90 e agli artt. 6, 7 e 14 del DPR 62/2013;

Preso atto che il dirigente proponente la presente deliberazione sottoscrivendola attesta che la stessa, a seguito dell'istruttoria effettuata, è legittima nella forma e nella sostanza ed è utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche;

Viste le firme del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario attestanti il parere positivo;

DELIBERA

1. di prendere atto dell'avvenuta ammissione a finanziamento del progetto Malattie Croniche non trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice progetto - PNRR-MAD-2022-12376796 - dal titolo "*Macklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)*" e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 4 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;

2. di prendere atto della convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della salute, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, il Principal Investigator della ricerca il Prof. Michele De Bonis per la regolamentazione del progetto dal titolo "*Macklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)*" di cui al punto che precede, a seguito di ammissione a finanziamento a valere sui fondi PNRR 2022 – Fondi NextGenerationEu, da svolgersi tra i centri interessati e tra questi presso l'AOUP quale Unità Operativa partecipante 4 ed in particolare presso la UO Anestesia e Rianimazione Cardio-Toraco-Vascolare;

3. di prendere atto che, ai sensi dell'art.4 della convenzione attuativa, l'attività di ricerca del progetto deve svolgersi nell'arco temporale di 24 mesi della vigenza della convenzione, salvo proroga, con inizio dal 20/05/2023;

4. di ratificare la disponibilità alla partecipazione e la sottoscrizione delle dichiarazioni rese ai sensi dell'art. 4 lett b) e c) della convenzione attuativa citata (acquisita agli atti dell'ufficio proponente), di "*Mancato ricorrere di ulteriori finanziamenti relativi alle medesime attività oggetto del progetto finanziato*" e di "*accettazione dei termini della convenzione attuativa*", da parte del Direttore Generale e del Responsabile dell'Unità Operativa 4 partecipante al progetto in oggetto, Dott. Fabio Guarracino, di cui alla nota del 07/03/2023 (agli atti);

5. di prendere atto che il finanziamento dedicato per l'esecuzione delle azioni di progetto, in favore di questa Azienda, è pari a un importo complessivo di Euro 100.000,00 da imputare come di seguito indicato (tabella a pag. 55 del progetto) :

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	17.560,00	0,00	17.560,00	17,56
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00

4 Subcontracts	8.000,00	0,00	8.000,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	3.000,00	0,00	3.000,00	3,00
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	2,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	3,00
10 Overheads	6.440,00	0,00	6.440,00	6,44
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	100.000,00	0,00	100.000,00	100,00

6.di prendere atto del suddetto finanziamento a fronte delle seguenti corrispondenti esigenze progettuali manifestate dal Responsabile UO 4:

Budget Justification	
1 Staff Salary	No cost
2 Researchers' Contracts	Research contracts for 24 months to conduct project's activities
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	No cost
3a.2 Equipment (buying)	No cost
3b Supplies	All UOs: cytokine-proteomic-metabolomic kits; ECMO consumables (cannula, insertion kit, oxygenator, biocompatible circuit, two-way reservoir priming bag); esophageal probe; bronchoalveolar lavage kit; pronation and CPAP masks-helmet-fixing devices
3c Model Costs	No cost
4 Subcontracts	UO4 will contribute its own part to the CRO subcontract
5 Patient Costs	No cost
6 IT Services and Data Bases	U01 - U02 - U03 - U04: Software for: 1- Cloud imaging; 2- Online randomization system and database for data collection; 3- upgraded wifi system for imaging sharing; 4- software for image anonymization
7 Travels	Travel cost for meeting/congress/conference travel - Travels expenses for coordination of the project, participation at national /international meetings to communicate project results
8 Publication Costs	No cost
9 Dissemination	Congress fee; congress organization
10 Overheads	Overheads 7%
11 Coordination Costs	No cost

7. di demandare ai competenti uffici amministrativi ogni adempimento finalizzato all'acquisizione delle risorse necessarie all'avvio delle attività progettuali anche nelle more di ricezione dell'erogazione a titolo di anticipazione da parte del Capofila IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano secondo le modalità stabilite dalle vigenti procedure aziendali, ivi compresa la procedura aziendale n.202 per la gestione dei contributi finalizzati, e nel rispetto delle disposizioni in particolare degli artt. 5 e 6 della convenzione attuativa sottoscritta;

8. di demandare alla UO Politiche e Gestione delle Risorse Umane l'attuazione delle attività di acquisizione del personale previste dalle tabelle di cui innanzi, a seguito della ricezione previa, ove occorra, interlocuzione con il Dott. Fabio Guarracino, della specifica richiesta utilizzando i codici aziendali appositamente creati e riportati in oggetto;
9. di demandare alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DMP, alla UO Patrimonio, Gare e Servizi e ad ogni altra eventuale UO/struttura/funzione aziendale responsabile di spesa, in base alle rispettive competenze individuate dalla DOA 01, l'attuazione delle attività di approvvigionamento previste dalla tabella di cui innanzi, a seguito della ricezione previa interlocuzione con il Dott. Fabio Guarracino, delle esigenze effettive correlate alle attività progettuali della ricerca, e a valere sulle risorse assegnate a questa Azienda, utilizzando i codici aziendali appositamente creati dalla UO Gestioni Economiche e Finanziarie e riportati in oggetto e nel rispetto delle disposizioni e procedure per l'esecuzione dei contratti di cui ai citati artt. 5 e 6 della convenzione attuativa già sottoscritta;
10. di demandare altresì all'UO Gestioni Economiche e Finanziarie ogni adempimento di competenza in materia di fatture/note (attive e passive) e di pagamenti e incassi;
11. di individuare il Dott. Fabio Guarracino, Direttore UO anestesia e Rianimazione Cardio-Toraco-Vascolare, quale Responsabile Scientifico dell'esecuzione delle attività progettuali;
12. di dare atto che tutti i costi attinenti al progetto devono essere sostenuti utilizzando i Codici Aziendali CAP PNRR4906 - CDC 49060103 – UDP 4906PNRR e che tutti gli atti amministrativi adottati in attuazione del progetto in argomento, nonché i documenti attestanti i relativi pagamenti, dovranno riportare il codice CUP derivato D53C22003880007 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;
13. di rinviare a successivi provvedimenti la formalizzazione dell'accordo da sottoscrivere tra il capofila - IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e i partner tra i quali anche l'AOUP;
14. di inviare il presente atto al *"Gruppo di lavoro AOUP. Rendicontazione del PNRR"* costituito con deliberazione n.131 del 17/02/2023 per gli eventuali adempimenti di competenza;
15. di trasmettere il presente atto alle UUOO/strutture/funzioni aziendali citate ai punti precedenti nonché alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DAI per gli adempimenti di rispettiva competenza;
16. di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42, c.2 della L.R.T. n. 40/2005 nonché di conferire al presente atto immediata eseguibilità per le motivazioni in premessa richiamate;

Il Direttore Sanitario
Dr.ssa Grazia Luchini
(Documento Firmato
Digitalmente)

Il Direttore Amministrativo
Dr.ssa Grazia Valori
(Documento Firmato
Digitalmente)

IL DIRETTORE GENERALE
Dr.ssa Silvia Briani
(Documento Firmato Digitalmente)

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

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano** e il Principal Investigator della ricerca **MICHELE DE BONIS**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non trasmissibili** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12376796**, dal titolo **MAcklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)**;

Premesso che

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

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

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Anna Flavia d'Amelio Einaudi** in qualità di legale rappresentante del **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano**, codice fiscale **07636600962** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **MICHELE DE BONIS** (codice fiscale **DBNMHL68L29G616Z**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376796** dal titolo **MAcklin effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)**

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 **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano** codice fiscale **07636600962**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **MICHELE DE BONIS**, codice fiscale **DBNMHL68L29G616Z**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376796** dal titolo **MAcklin effect, quantitative imaging analysis and**

CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS), nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

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

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

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

5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **980.000,00€** (Euro **novacentottantamila/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

Art. 8 Valutazione finale

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

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

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

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

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

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

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.
2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.

3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

1. Nel corso dell'esecuzione delle attività oggetto della presente Convenzione, ciascuna delle Parti potrà trovarsi nella condizione di dover trattare dati personali riferibili a dipendenti e/o collaboratori dell'altra Parte, motivo per cui le stesse si impegnano sin d'ora a procedere al trattamento di tali dati personali in conformità alle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati - GDPR) e successive norme nazionali di adeguamento.
2. Le Parti si impegnano a condurre le suddette attività di trattamento sulla base dei principi di correttezza, liceità, trasparenza e tutela della riservatezza dei soggetti interessati e per il solo ed esclusivo fine di perseguire le finalità di cui alla presente Convenzione, nonché degli eventuali obblighi di legge allo stesso connessi. Tali dati saranno trattati dalle Parti con sistemi cartacei e/o automatizzati - ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i..

Roma, (data della sottoscrizione come quella dell'ultima firma digitale apposta)

per il Ministero della salute

Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Anna Flavia d'Amelio Einaudi**, codice fiscale **DMLNFL82H62H501Z** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **MICHELE DE BONIS**, codice fiscale **DBNMHL68L29G616Z**

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376796

Project topic: C1) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: fattori di rischio e prevenzione

PI / Coordinator: DE BONIS MICHELE

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

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

Proposal title: MACKLIN effect, quantitative imaging analysis and CytoKine profiling to predict Lung frailty IN ARDS (MACKLIN ARDS)

Duration in months: 24

MDC primary: Diagnostica

MDC secondary: Cardiologia-Pneumologia

Project Classification IRG: Cardiovascular and Respiratory Sciences

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

Project Keyword 1: Lung injury: Includes, but not limited to lung injury caused by reactive oxygen and nitrogen species, hypoxia, sepsis, mechanical ventilation, alcohol, and environmental and other toxic agents. This would include studies addressing lung epithelium injury, leukocyte contributions to lung injury, normal and abnormal lung permeability, and mechanisms of resolution, repair, and remodeling.

Project Request:

Animals: ☐

Humans: ☒

Clinical trial: ☒

Project total financing request to the MOH: € 980.000

Free keywords: Radiomics, Barotrauma

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).	☒
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	☒
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).	☒
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.	☒

Personal data protection

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

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

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), a widespread lung injury characterised by increased lung frailty, is common in patients admitted to intensive care units (ICUs), with a high mortality rate [1]. At present, few therapeutic strategies have been shown to improve outcomes in patients with ARDS [2]. Barotrauma (spanning from asymptomatic air leakage within lung parenchyma to life-threatening conditions such as pneumomediastinum and/or tension pneumothorax) is a frequent occurrence in course of ARDS, especially in patients requiring mechanical ventilation [3]. Once overt barotrauma happens, hemodynamic and respiratory conditions rapidly deteriorate, resulting in worse clinical outcomes. In this respect, there is no established prediction method in terms of timing, accuracy, and easiness.

To address this unmet need, we have recently demonstrated that a subtle radiological sign, the Macklin effect, is an accurate predictor of barotrauma in patients with COVID-19 ARDS and is detectable 12 days before clinically overt barotrauma [4,5]; of note, these findings have been recently externally validated [6]. We also found that density histograms automatically extracted from chest CT images produce a patient-specific, Hounsfield unit-based signature, being a reliable surrogate for lung composition [7]. Furthermore, we showed that early application of venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) could reduce barotrauma in COVID-19 patients with severe ARDS presenting the Macklin effect at baseline imaging [8]. Moreover, given the fundamental role of the immune responses of the host during ARDS [9-12], investigating the serum inflammatory cytokines can be of value to identify a specific pattern of lung frailty.

Taken together, i) quantitative imaging analysis and ii) systemic inflammatory profiling could decipher different biological aspects of the same clinical issue. Accordingly, the driving hypothesis of this study is that identification of a novel ARDS sub phenotype characterized, irrespective of the underlying aetiology, by increased lung frailty could substantially improve the poor prognosis routinely associated with barotrauma in course of ARDS, possibly being a landmark for personalized management strategies.

Specifically, this proposal also aims to develop ultraprotective management strategies, focusing on ECMO, to prevent barotrauma. Specifically, we will retrospectively evaluate the diagnostic performance of the radiological findings in patients with ARDS from COVID-19/non-COVID-19 causes in a multicentre setting. We will also prospectively clarify whether specific serum cytokine profiling is associated with lung frailty; proteomics from bronchoalveolar lavage fluid will also be performed. Finally, we will assess the feasibility of ultra-protective management strategies for patients with ARDS at very high risk of barotrauma identified through the radiological and serological findings.

Our approach to improving ARDS outcomes is promising in two points; one is that we will identify a high-risk subgroup using different phenotypes of lung frailty, and the other is that we will investigate personalized management strategies for this subgroup. Our diagnostic algorithm will be helpful as a prognostic indicator, especially in resource-limited settings. Given the invasive, expensive, and resource-consuming nature of ECMO, this proposal will make the intensive care society aware of the importance of personalized medicine.

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 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Ospedale San Raffaele - Milano	07636600962	Cardiothoracic and Vascular	Project coordination and patients recruitment		X
2 - AOU Cagliari	03108560925	Anesthesia and Intensive Care	Patients recruitment	X	X
3 - AOR San Carlo Potenza	01186830764	Division of Cardiac Resuscitation, Cardiovascular Anesthesia and Intensive Care	Patients recruitment	X	X
4 - AOU Pisana	01310860505	Anesthesia and Intensive care Unit	Patients recruitment		X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - BELLETTI ALESSANDRO	Ospedale San Raffaele - Milano	CO-PI Project coordination and patients recruitment
2 - Paternoster Gianluca	AOR San Carlo Potenza	Patients recruitment
3 - Finco Gabriele	AOU Cagliari	Patients recruitment
4 - Guarracino Fabio	AOU Pisana	Patients recruitment
5 - LEMBO ROSALBA	Ospedale San Raffaele - Milano	Project coordination
6 Under 40 - Pieri Marina Laura Grazia	Ospedale San Raffaele - Milano	Project coordination and patients recruitment
7 Under 40 - ajello silvia	Ospedale San Raffaele - Milano	Project coordination and patients recruitment

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - BELLETTI ALESSANDRO	X			30/11/1989	M
2 - Paternoster Gianluca				19/01/1974	M
3 - Finco Gabriele				19/04/1961	M
4 - Guarracino Fabio				26/02/1964	M
5 - LEMBO ROSALBA				04/06/1981	F
6 Under 40 - Pieri Marina Laura Grazia				16/01/1987	F
7 Under 40 - ajello silvia				17/05/1983	F

Responsible who requests CE authorization: DE BONIS MICHELE

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

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 - Sannicandro Mariasilvia	AOR San Carlo Potenza	21/05/1992	F	Patients recruitment	Master Degree in pharmacy and industrial pharmacy	Pharmaceutical Sales Representative for Mavi Medical
1 - Lambiase Emilia	AOU Cagliari	21/05/1986	F	Patients recruitment	Master Degree in Biology	Unemployed

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Olgettina 60, Milano 20132 - Italy

PEC: dir.scientifica@hsr.postecert.it

Operative Unit Number 2:

Address: via Ospedale 54, Cagliari 09124 Italy

PEC: dir.generale@pec.aoucagliari.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via Potito Petrone, Potenza 85100 Italy

PEC: aosancarlo@cert.ruparbasilicata.it

Operative Unit Number 4:

Address: Via Paradisa 2 Pisa 56123 Italy

PEC: pec-aoupisana@legalmail.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: -

PEC: -

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: DE BONIS	Last name at birth:
First Name: MICHELE	Gender: M
Title: Principal investigator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 29/07/1968	Place of Birth: Pietragalla
Official H index (Scopus or Web of Science): 43.0	
Scopus Author Id: 7005042727	ORCID ID: 0000-0001-9329-7437 RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiothoracic and Vascular
Street: Via Olgettina, 48
Postcode / Cedex: 20132
Phone: +393358418152
Town: Milano
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Catholic University of the Sacred Heart Medical School, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Full Training in Cardiac Surgery (50/50 cum laude)	1994	1999
Catholic University of the Sacred Heart Medical School, Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1988	1993

Personal Statement:

This project aims to establish the accuracy of our diagnostic algorithm using radiological findings and inflammatory cytokine profiling and assess the feasibility of ultra-lung protective management in the subgroup most likely to develop subsequent overt barotrauma in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Prof. De Bonis ideated the study and will be the principal investigator. Prof. De Bonis will organize this proposal and the research team of his hospital and other participating centers and organize investigators' meetings. He will also be responsible for ethics committee authorization.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Cape Town	Cardiovascular Research Unit, Faculty of Health Sciences	Cape Town - South Africa	Visiting Professor	2017	2022
University Hospitals Plymouth NHS Trust	School of Medicine	Plymouth, United Kingdom	Visiting Professor	2017	2022
Ospedale San Raffaele	Cardiac Surgery, Innovation and Research	Milano - Italy	Chief	2017	2022
"Vita e Salute" San Raffaele University	Medical School	Milano - Italy	Director Training School in Cardiac Surgery	2017	2022
"Vita e Salute" San Raffaele University	Cardiac Surgery	Milano - Italy	Associate Professor	2016	2022
Academy of the European Association for Cardiothoracic Surgery	Academy of the European Association for Cardiothoracic Surgery	Windsor (Great Britain) - Bergamo (Italy)	Lecturer at the European School for Cardiothoracic Surgery/EACTS Academy	2003	2022
Politecnico di Milano	Bioengineering PhD Program	Milano -Italy	Contract Professor at as lecturer and coordinator of the PhD course "3D printing and modeling: towards patient's tailored treatment and surgical planning"	2017	2018
Ospedale San Raffaele	Department of Cardiac Surgery	Milano Italy	Staff Cardiac Surgeon	2000	2009
Ospedale San Raffaele	Department of Cardiac Surgery	Milano - Italy	Head of the "Heart failure surgery and Mechanical Circulatory Support Programme"	2009	2022

Other awards and honors

- Associate Editor for the International Journal of Cardiology
- Member of the Editorial Board of 3 journals and ad hoc Reviewer for 18 journals including the Lancet
- Inventor (patent number EP3624705)

Other CV informations

- Served in different roles ESC, EACTS, AHA, SICCH, HVS societies.
- Member of The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of ESC and EACTS (2012, 2017 2021) and of the Task Force of the ESC Guidelines on Cardiovascular disease during pregnancy"(version 2018).
- Fellow of the European Society of Cardiology and of the American Heart Association
- Chairman of the Task Force on Mitral and Tricuspid Surgery of EACTS

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Can the edge-to-edge technique provide durable results when used to rescue patients with suboptimal conventional mitral repair?	Article	NOT_FOUND	43	2013	10.1093/ejcts/ezt056	23407157	6	F
Management of tricuspid regurgitation	Review	NOT_FOUND	6	2014	10.12703/P6-58	NOT_FOUND	17	F
Mitral valve surgery: Wait and see vs. early operation	Review	NOT_FOUND	34	2013	10.1093/eurheartj/ehs248	22933568	20	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Long-term results of mitral repair for functional mitral regurgitation in idiopathic dilated cardiomyopathy	Article	640-646	42	2012	10.1093/ejcts/ezs078	22447810	29	F
Mitral Replacement or repair for functional mitral regurgitation in dilated and ischemic cardiomyopathy: Is it really the same?	Article	44-51	94	2012	10.1016/j.athoracsur.2012.01.047	22440363	47	F
Very long-term results (up to 17 years) with the double-orifice mitral valve repair combined with ring annuloplasty for degenerative mitral regurgitation	Article	1019-1026	144	2012	10.1016/j.jtcvs.2012.07.034	22929220	41	F
Durability at 19 Years of Quadrangular Resection With Annular Plication for Mitral Regurgitation	Article	735-741	106	2018	10.1016/j.athoracsur.2018.04.005	29738755	6	L
Mitral Valve Repair in Degenerative Mitral Regurgitation: State of the Art	Review	386-393	60	2017	10.1016/j.pcad.2017.10.006	29117502	8	F
Long-term results (up to 14 years) of the clover technique for the treatment of complex tricuspid valve regurgitation	Article	125-130	52	2017	10.1093/ejcts/ezx027	28329369	9	F
Minimally invasive or conventional edge-to-edge repair for severe mitral regurgitation due to bileaflet prolapse in Barlow's disease: Does the surgical approach have an impact on the long-term results	Article	131-136	52	2017	10.1093/ejcts/ezx032	28407104	12	L
Surgical indication for functional tricuspid regurgitation at initial operation: judging from long term outcomes	Review	509-516	64	2016	10.1007/s11748-016-0677-5	27329290	9	L
Long-term results of mitral repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: Does the technique matter?	Article	882-889	50	2016	10.1093/ejcts/ezw139	27126133	21	F
Optimal results immediately after MitraClip therapy or surgical edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: Are they really stable at 4 years?	Article	488-494	50	2016	10.1093/ejcts/ezw093	27009105	24	F
MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: Mid-term results of a single-centre experience	Article	255-262	49	2016	10.1093/ejcts/ezv043	25669650	26	F
Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: A position statement from the European society of cardiology working groups on cardiovascular surgery and valvular heart disease	Review	133-139	37	2016	10.1093/eurheartj/ehv322	26152116	46	F
Mitral Valve Repair Without Repair of Moderate Tricuspid Regurgitation	Article	2206-2212	100	2015	10.1016/j.athoracsur.2015.05.108	26330009	13	F
Edge-to-edge surgical mitral valve repair in the era of mitraClip: What if the annuloplasty ring is missed?	Review	155-160	30	2015	10.1097/HCO.0000000000000000148	25574892	19	F
Is commissural closure associated with mitral annuloplasty a durable technique for the treatment of mitral regurgitation? A long-term (?15 years) clinical and echocardiographic	Article	1900-1906	147	2014	10.1016/j.jtcvs.2013.07.009	23988292	8	F

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Very long-term durability of the edge-to-edge repair for isolated anterior mitral leaflet prolapse: Up to 21 years of clinical and echocardiographic results	Article	2027-2032	148	2014	10.1016/j.jtcvs.2014.03.041	24755329	18	F
Long-term results (?18 years) of the edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty in degenerative mitral regurgitation implications for the percutaneous approach	Article	S19-S24	130	2014	10.1161/CIRCULATION.AHA.113.007885	25200050	52	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.**	
Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EUobservational research programme valvular heart disease II survey	Article	1156-1169	140	2019	10.1161/CIRCULATION.AHA.119.041080	31510787	84	
2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS	Article	34-78	53	2018	10.1093/ejcts/ezx334	29045581	158	
2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy	Review	3165-3241	39	2018	10.1093/eurheartj/ehy340	30165544	691	
2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS	Article	213-254	39	2018	10.1093/eurheartj/ehx419	28886622	80	
Management of tricuspid valve regurgitation: Position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease	Article	1022-1030	52	2017	10.1093/EJCTS/EZX279	28950325	80	
2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease	Article	616-664	52	2017	10.1093/ejcts/ezx324	29156023	399	
2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease	Article	2739-2786	38	2017	10.1093/eurheartj/ehx391	28886619	3834	
Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: A 5-year multi-institutional experience	Article	919-926	101	2016	10.1016/j.athoracsur.2015.08.014	26518372	89	
2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis	Review	3075-3123	36	2015	10.1093/eurheartj/ehv319	26320109	2321	
Guidelines for the treatment of valvular heart disease (version 2012). Joint task force for the treatment of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS)	Review	167-214	14	2013	10.1714/1234.13659	23474606	81	

** Autocertificated

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Interuniversity Consortium for Science and Technology of Materials (INSTM)	IRCCS Ospedale San Raffaele	2012	BIOSUOVAD (bioactive surfaces for optimized LVAD)	Collaborator	40.000,00	-
CCM	IRCCS Ospedale San Raffaele	2008	Supporto extracorporeo cardiorespiratorio con ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) in pazienti con scompenso cardiaco: miglioramento dell'outcome e prevenzione delle complicanze	Collaborator	500.000,00	-
European Commission H2020 Programme	Politecnico di Milano	2020	H2020-ICT-2020-2 - ARTERY - Autonomous Robotics for Transcatheter dEliveRy sYstems	Collaborator	3.044.437,00	https://cordis.europa.eu/project/id/101017140/it

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

2.3 CO-PI Profile

Last Name: BELLETTI	Last name at birth:
First Name: ALESSANDRO	Gender: M
Title: CO-PI Project coordination and patients recruitment	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 30/11/1989	Place of Birth: Segrate
Official H index (Scopus or Web of Science): 21.0	
Scopus Author Id: 56041698800	ORCID ID: 0000-0003-3131-0565 RESEARCH ID: I-1981-2019

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiothoracic and Vascular
Street: via Olgettina 60
Postcode / Cedex: 20132
Phone: +393488946570
Town: Milano
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Vita-Salute San Raffaele University, , Milan, Italy; and IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Anesthesia and Intensive Care Medicine	2015	2020
Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2008	2014

Personal Statement:

Our study aims to identify markers of lung frailty in ARDS patients, using lung imaging and analysis of cytokine and proteomic profile. This will be the first study to combine the two strategies for risk stratification. The final step of our study will be the development of personalized management algorithms which will help in the selection of patients to candidate for early extracorporeal support or ultra-protective ventilation. I contributed to collecting preliminary clinical data that will be used in this study. I will help the PI in study coordination, patient recruitment, and data interpretation.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Austin Hospital	Intensive Care Medicine	Heidelberg, Victoria, Australia	Fellow	2019	2020
Deutscher Akademischer Austauschdienst	Cardio Anesthesia and Intensive Care	Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany	Fellow	2015	2015
IRCCS San Raffaele Scientific Institute	Department of Anesthesia and Intensive Care	Milan, Italy	Full time anesthesiologist/intensivist	2020	2022

Other awards and honors

- Best Abstract Award,2nd classified, 4th ITACTA Congress
- Collaborator for the development of 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery (Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:5-33).
- Member of ESICM Fluid Guideline development task force

Other CV informations

- Author of 82 articles published in peer-reviewed journals and 5 book chapters
- Associate Editor for BMC Anesthesiology, Signa Vitae, Journal of Emergency and Critical Care Medicine
- Reviewer for more than 20 international scientific journals
- Speaker at 32nd EACTS Annual Meeting, October 18-20th, Milan, Italy
- Speaker and Moderator at 23rd All-Russian Conference on Life Support in Critical Care, November 12-13th, Moscow, Russia
- Lectures for Anesthesia and Intensive Care course (Degree Course in Dentistry and Dental Implantology) and Mortality Reduction in Critically Ill Patients elective course (Degree Course in Medicine and Surgery) at Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy
- Tutor during peer-to-peer lessons for the ESICM C_19 Space Course (Nov-Dec 2020)

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Angiotensin II increases blood pressure in patients with refractory vasodilatory shock	Note	42-43	23	2018	10.1136/ebmed-2017-110870	29367330	0	L
Normative values for SedLine-based processed electroencephalography parameters in awake volunteers: a prospective observational study	Article	1411-1419	35	2021	10.1007/s10877-020-00618-4	33175254	0	F
Dexamethasone and SARS-CoV-2: the Dangerous Steroids Pandemic (Letter to the Editorial Office)	Letter without Data	39-40	18	2022	10.15360/1813-9779-2022-1-39-40	NOT_FOUND	0	F
Do Earplugs Reduce Delirium in the ICU?	Letter without Data	e1012-e1013	44	2016	10.1097/CCM.0000000000001907	27635510	1	L
Pneumothorax and barotrauma in invasively ventilated patients with COVID-19	Letter without Data	NOT_FOUND	187	2021	10.1016/j.rmed.2021.106552	34364198	2	F
Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials	Article	NOT_FOUND	11	2021	10.1186/s13613-021-00941-2	NOT_FOUND	3	F

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano		Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Barotrauma in Coronavirus Disease 2019 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: A Systematic Literature Review	Review	NOT_FO UND	NOT_FO UND	2021	10.1097/CCM.00000000000005283	34637421	3	F
Adrenergic Downregulation in Critical Care: Molecular Mechanisms and Therapeutic Evidence	Review	1023-1041	34	2020	10.1053/j.jvca.2019.10.017	31839459	4	F
Pneumothorax/pneumomediastinum in non-intubated COVID-19 patients: Differences between first and second Italian pandemic wave	Letter with Data	144-146	88	2021	10.1016/j.ejim.2021.03.018	33820685	4	C
Vasopressors during cardiopulmonary resuscitation. A network meta-analysis of randomized trials	Review	e443-e451	46	2018	10.1097/CCM.00000000000003049	29652719	6	F
Incidence and Predictors of Postoperative Need for High-Dose Inotropic Support in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Infective Endocarditis	Article	2528-2536	32	2018	10.1053/j.jvca.2017.12.015	29338996	8	F
Effect of continuous epinephrine infusion on survival in critically ill patients: A meta-analysis of randomized trials	Review	398-405	NOT_FO UND	2020	10.1097/CCM.00000000000004127	31789701	8	F
Predictors of Pneumothorax/Pneumomediastinum in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients	Article	3642-3651	35	2021	10.1053/j.jvca.2021.02.008	33678544	14	F
Effect of Levosimendan on Renal Outcome in Cardiac Surgery Patients With Chronic Kidney Disease and Perioperative Cardiovascular Dysfunction: A Substudy of a Multicenter Randomized Trial	Article	2152-2159	32	2018	10.1053/j.jvca.2018.02.039	29580796	15	C
Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls	Review	3067-3077	35	2021	10.1053/j.jvca.2020.09.017	33069558	18	F
Non-adrenergic vasopressors in patients with or at risk for vasodilatory shock. A systematic review and meta-analysis of randomized trials	Article	NOT_FO UND	10	2015	10.1371/journal.pone.0142605	26558621	30	F
The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials	Article	91-98	37	2017	10.1016/j.jcrc.2016.08.010	27660923	30	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
-	-	-	-	Collaborator	0,00	-

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Paternoster

First Name: Gianluca

Title: Patients recruitment

Nationality: italiana

Date of birth: 19/01/1974

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

Scopus Author Id:40661770900

ORCID ID:-

RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: AOR San Carlo Potenza

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Division of Cardiac Resuscitation,
Cardiovascular Anesthesia and Intensive Care

Street: Via Poitito Petrone

Postcode / Cedex: 85100

Phone:+393397357401

Town: Potenza

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Firenze	PhD	Anesthesiology	2003	2006
Università degli Studi di Firenze	Specialization / Specializzazione	Graduated in Anesthesiology, Intensive Care Pain Medicine and Hyperbaric Medicine	1999	2003
Università degli Studi di Firenze	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1992	1999

Personal Statement:

Most interventions routinely provided in intensive care units (ICUs) are invasive, associated with high risks, resource-consuming, and healthcare costs, such as mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation. Selecting patients who are most likely to benefit from these interventions is a challenge this proposal addresses.

Dr. Paternoster will coordinate the research team of his hospital, Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
SAN CARLO HOSPITAL	ADULT AND PEDIATRIC CARDIOVASCULAR ANESTHESIA CARDIAC RESUSCITATION AND INTENSIVE CARE	POTENZA (ITALY)	Full-Time Physician	2011	2022
VILLA VERDE HOSPITAL	CARDIOTHORACIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE	TARANTO (ITALY)	Anesthetist	2007	2010
NATO RESERVE FORCES	DETERMINED EFFORT 2007	MITROVIZA (KOSOVO)	DIRECTOR OF ROLE ONE PLUS - Anesthetist	2007	2007
MILITARY SANITARY SERVICE	BRIGATA ALPINA TAURINENSE	TORINO ITALY	DIRECTOR	2001	2007
Gepos Private Hospital	Division of Anesthesiology	BENEVENTO (ITALY)	full-time Physician	2007	2007
San Giovanni Hospital	Division of Anesthesiology	Melfi (Potenza) Italy	Full-time Physician	2006	2008

Other awards and honors

-THORACIC ANESTHESIA AND PAIN CONTROL 2006 ST JAMES HOSPITAL FOUNDATION DUBLIN

-2014 FELLOW IN CARDIOTHORACIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE BARTS AND LONDON CHEST HOSPITAL UK

-2015 DECEMBER 2015 LOCUM CONSULTANT IN CARDIOTHORACIC ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE BARTS HEART CENTRE QUEEN MARY UNIVERSITY LONDON UK

LOCAL PI Fenoldopam vs Placebo mRCT published on JAMA. 2014 Dec 3;312(21):2244-53)

LOCAL PI of Levosimendan vs Placebo mRCT published on N Engl J Med 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1616325

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
SIAARTI	Ospedale San Carlo Potenza	2021	SEPSIS AFTER CARDIAC SURGERY - SACS Study	Coordinator	8.000,00	https://www.siaarti.it/news/532345

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Finco	Last name at birth: Finco
First Name: Gabriele	Gender: M
Title: Patients recruitment	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 19/04/1961	Place of Birth: Verona
Official H index (Scopus or Web of Science): 26.0	
Scopus Author Id: 6701333349	ORCID ID: 0000-0002-3059-9865 RESEARCH ID:-
Contact address	
Current organisation name: AOU Cagliari	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Anesthesia and Intensive Care	
Street: Via Università , 20	
Postcode / Cedex: 09126	Town: Cagliari
Phone: +393406450240	Phone 2: 3406450240

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Verona, 22 via s. Francesco, 37129 Verona, Italy	Specialization / Specializzazione	Anaesthesia and Intensive Care	1987	1990
Università degli Studi di Verona, 22 via s. Francesco, 37129 Verona, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1980	1987

Personal Statement:

This study has a substantial impact on the management of ARDS. The personalized selection of which patients can benefit more from ECMO is very logical since the key radiological finding, i.e., the Macklin effect, of our patient selection algorithm has been demonstrated to have accurate predictive performance in COVID-19 patients.

Dr. Finco will help conduct this proposal at Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, Presidio Policlinico di Monserrato, Strada Statale, 554, 09042 Monserrato, Cagliari, Italy	Anesthesia, Intensive Care, and Pain Therapy Unit	Cagliari, Italy	Director	2005	2022
Università degli Studi di Cagliari, 12 Via San Giorgio, 09124 Cagliari, Italy	Department of medical sciences and public health	Cagliari, Italy	Full Professor in Anesthesia and Intensive Care	2005	2022
Università degli Studi di Cagliari, 12 Via San Giorgio, 09124 Cagliari, Italy	Center for advanced medical simulation	Cagliari, Italy	Director	2015	2022
Università degli Studi di Cagliari, 12 Via San Giorgio, 09124 Cagliari, Italy	Council of the Faculty of Medicine and Surgery	Cagliari, Italy	President	2015	2022
Università degli Studi di Cagliari, 12 Via San Giorgio, 09124 Cagliari, Italy	Residency Program in Anesthesia and Intensive Care	Cagliari, Italy	Director	2010	2022
Università degli Studi di Cagliari, 12 Via San Giorgio, 09124 Cagliari, Italy	Center for advanced medical simulation	Cagliari, Italy	Vice-director	2008	2015
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, 54 via Ospedale, 09124 Cagliari, Italy	Intensive Care Unit	Cagliari, Italy	Director	2010	2017
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, Presidio Policlinico di Monserrato, Strada Statale, 554, 09042 Monserrato, Cagliari, Italy	Surgical Unit	Cagliari, Italy	Coordinator	2005	2012
Università degli Studi di Verona, 22 via s. Francesco, 37129 Verona, Italy	Department of Surgery, Dentistry, Maternity and Infant	Verona, Italy	Associate Professor in Anesthesia and Intensive Care	2001	2005
Policlinico G.B. Rossi, 10 Piazzale Scuro, 37134 Verona, Italy	Anesthesia and Intensive Care Unit	Verona, Italy	Anaesthesiologist, Intensive Care Physician	1991	2002

Other awards and honors

Pappalardo F, Landoni G, Costantini M, Franco A, Zangrillo A: VonWillebrand disease in patients with intracardiac high shear conditions: aPFA-100 analysis. Best oral presentation (3°), XXII Congresso EACTA 13-16 June 2007, Krakov, Poland

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
CCM (National Centre for Disease Prevention and Control)	Azienda Ospedaliera di Cagliari	2012	Risk analysis model for the control of nosocomial infections in the ICU	Collaborator	44.000,00	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIFA	AOU Cagliari	2012	Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. A multicenter randomized double-blind trial	Collaborator	738.478,00	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/629739/BANDO_AIFA_2012_21.03.2017.pdf

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Guarracino	Last name at birth:
First Name: Fabio	Gender: M
Title: Patients recruitment	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 26/02/1964	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 42.0	
Scopus Author Id: 55411547300	ORCID ID: 0000-0002-2562-0199 RESEARCH ID:-
Contact address	

Current organisation name: AOU Pisana
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Anesthesia and Intensive care Unit
Street: Via Paradisa 2
Postcode / Cedex: 56123
Phone: +393281652528
Town: Pisa
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Padova	Specialization / Specializzazione	Anesthesia and Intensive Care	1989	1992
University of Padova	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1982	1988

Personal Statement:

The pandemic of COVID-19 made us realize that medical resources are limited. It is helpful to stratify the baseline risk of adverse clinical outcomes at an early stage of the disease. Our proposal will provide an answer to this issue in patients with ARDS. Once confirmed, the risk prediction of ARDS would be easier.

I will be the representative of Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, coordinating the research team at his hospital.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana	Cardiothoracic and Vascular Anesthesia and Intensive Care	Pisa - Italy	Director	2002	2022
Ospedale di Mestre	Anesthesia and Intensive Care	Mestre - Italy	Senior Anesthesiologist	1996	2002
IRCCS Ospedale San Raffaele	Anesthesia and Intensive Care	Milano - Italy	Anesthesiologist	1994	1996
Ospedale di Vicenza	Anesthesia and Intensive Care	Vicenza - Italy	Anesthesiologist	1992	1994

Other awards and honors

- Past President EACTAIC 2022
- Board member of SIAARTI - 2016-2018
- Member of the editorial board of several journals
- Active member of ESA, ESICM, EACTA, SCA, EACVI, SIAARTI
- Invited speaker at >100 international meetings and congresses
- Author of >200 publications

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIFA	Fondazione Centro San Raffaele	2012	Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. A multicenter randomized double blind trial	Collaborator	738.478,00	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/629739/BANDO_AIFA_2012_21.03.2017.pdf
Ministero della Salute	IRCSS Ospedale San Raffaele	2018	Acute normovolemic hemodilution in high-risk cardiac surgery patients. A multicenter, randomized trial.	Collaborator	450.000,00	http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pagineAree_5127_listaFile_itemName_7_file.pdf

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: LEMBO First Name: ROSALBA	Last name at birth: Gender: F
Title: Project coordination Nationality: Italiana Date of birth: 04/06/1981	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Patti
Official H index (Scopus or Web of Science): 19.0	
Scopus Author Id: 57190419882	ORCID ID: 0000-0003-3944-2490 RESEARCH ID:-
Contact address	
Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiothoracic and Vascular	
Street: via Olgettina, 60	
Postcode / Cedex: 20132	Town: Milano
Phone: +393397850959	Phone 2: 3397850959

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Messina, Messina, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Bachelor of Science in Statistic, Sociology, and Demography	2000	2004

Personal Statement:

We have already shown that clinical features obtained from chest computed tomography scanning help detect future overt barotrauma. This proposal will further confirm these findings and observe the feasibility of early administration of extracorporeal membrane oxygenation.

As a biostatistician, I will participate in this proposal in data management and statistical analyses.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università Vita e Salute San Raffaele	Residency in Anesthesia and Intensive Care	Milano - Italy	Assistant Professor	2016	2022
University of Milan	School of Nurse - Fondazione Don Gnocchi	Milano	Assistant Professor	2013	2017
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan	Department Cardio - toracic and Vascular	Milano - Italy	Biostatistician - Project Manager	2010	2022
IRCCS Neurological Institute Carlo Besta, Milan	Scientific directorate	Milano - Italy	Statistician	2009	2010
European Institute of Oncology IEO, Milan	Department of general surgery	Milano - Italy	Data Manager - Study Coordinator	2006	2009
Università di Cassino, Frosinone	Epidemiology laboratory - Research Division	Frosinone, Italy	Statistician intern	2005	2005

Other awards and honors

- 2015 Master II Level Research and Pre-clinical Development of Drugs Bicocca University Milan
- CRA Clinical Research Assistant certification
- 2006 Master II Level Economy and Management of Sanity Units. Catholic University of Milan
- Award: Best Clinical Research Paper 2017 Award. IRCCS OSR Retreat. Baveno, Italy, March 16-18
- Contributor for book: World report on Disability 2011 - WHO-World Health Organization. Chapter 9-Technical Appendix A- B; 295-309

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health	IRCCS Ospedale San Raffaele	2016	Remote ischemic preconditioning in patients undergoing non-cardiac surgery. A multicenter randomized trial.	Collaborator	450.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_4_file.pdf

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Pieri	Last name at birth:
First Name: Marina Laura Grazia	Gender: F
Title: Project coordination and patients recruitment	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 16/01/1987	Place of Birth: milano
Official H index (Scopus or Web of Science): 18.0	
Scopus Author Id: 36647900100	ORCID ID:-
	RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiothoracic and Vascular
Street: via olgettina 32
Postcode / Cedex: 20132
Phone: +393334625052
Town: milano
Phone 2: 3334625052

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Vita Salute San Raffaele University	Specialization / Specializzazione	Specialization in Anesthesia and Intensive Care	2012	2017
Vita Salute San Raffaele University, Milan, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2005	2011

Personal Statement:

When we show the predictability of our radiological and serological findings for barotrauma in non-COVID-19 settings, the number of patients to that our findings can apply will increase considerably in clinical practice. Using our prediction strategy could improve the prognosis of severe ARDS patients and reduce unnecessary excessive interventions.

Dr. Pieri will play a role in patient enrollment and study procedures at Ospedale San Raffaele.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Deutsches Herzzentrum Berlin	Cardiac Anesthesia and Intensive Care, Mechanical circulatory support	Berlin - Germany	Fellow	2015	2016
IRCCS San Raffaele Scientific Institute	Anesthesia and Intensive Care	Milan, Italy	Cardiac anesthesiologist	2017	2022
Vita Salute San Raffaele University	Anesthesia and Intensive Care	Milan, Italy	Assistant Professor	2017	2022

Other awards and honors

- Winner of Best Poster Award at ITACTA Congress for two consecutive years: 2017 (1 poster) and 2018 (2 posters).

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	IRCCS Ospedale San Raffaele	2016	Remote ischemic preconditioning in patients undergoing non-cardiac surgery. A multicenter randomized trial	Collaborator	450.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_4_file.pdf

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: ajello

First Name: silvia

Last name at birth:

Gender: F

Title: Project coordination and patients recruitment

Nationality: Italiana

Date of birth: 17/05/1983

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: messina

Official H index (Scopus or Web of Science): 9.0

Scopus Author Id:6507513249

ORCID ID:-

RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Cardiothoracic and Vascular

Street: via olgettina 60

Postcode / Cedex: 20132

Town: milano

Phone:+393402333259

Phone 2: +393402333259

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano	Specialization / Specializzazione	Cardiology	2009	2014
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2001	2007

Personal Statement:

This proposal will assess if inflammatory cytokine profiling can predict overt barotrauma in combination with radiological findings. Our approach to ARDS is novel in that we use different modalities to identify high-risk patients. In addition, it can be applied to other fields of intensive care, i.e., echocardiographic features and serum lactate level in hemodynamic management for shock.

Dr. Ajello will recruit patients and collect data at Ospedale San Raffaele.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Ospedale San Raffaele	Anesthesia and Intensive Care	Milano -Italy	Full-time cardiologist	2014	2022

Other awards and honors

From October 2019 Faculty of the San Raffaele Hospital EACTA fellowship program in Cardiothoracic and Vascular



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Anesthesia

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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

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

Last Name: Sannicandro

First Name: Mariasilvia

Last name at birth: Sannicandro

Gender: F

Title: Patients recruitment

Nationality: Italiana

Date of birth: 21/05/1992

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Potenza

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

Scopus Author Id:-

ORCID ID:-

RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: AOR San Carlo Potenza

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Division of Cardiac Resuscitation,
Cardiovascular Anesthesia and Intensive Care

Street: Via Sanremo

Postcode / Cedex: 85100

Town: Potenza

Phone:+393478272282

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi della Basilicata Viale Ateneo Lucano, 10, Potenza, Italia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Expertise in chemical, pharmacological, technical, and pharmaceutical legislation.	2011	2017

Personal Statement:

I will help Dr. Paternoster with the studies performed in AOR San Carlo Potenza. We will further validate the accuracy of the Macklin effect in non-COVID-19 patients and that of other radiological and serum markers in ARDS. Specifically, I will contribute to the studies through enrollment and data collection.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Farmacia Blasone	-	Piazza San Giovanni Bosco,12, 85100, Potenza, Italia	Pharmacist	2019	2020
Farmacia Trerotola	Health and Social Care	Via Francesco Saverio Nitti, 85100, Potenza, I	Pharmacist	2018	2019

Other awards and honors

Master II livello in Ricerca clinica: metodologia, farmacovigilanza, aspetti legali e regolamentari



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Sapienza Università di Roma

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

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

Last Name: Lambiase	Last name at birth:
First Name: Emilia	Gender: F
Title: Patients recruitment	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 21/05/1986	Place of Birth: Tempio Pausania
Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0	
Scopus Author Id:-	ORCID ID:-
RESEARCH ID:-	
Contact address	
Current organisation name: AOU Cagliari	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Anesthesia and Intensive Care	
Street: CITTADELLA UNIVERSITARIA STRADA STATALE 554 KM 4,5	
Postcode / Cedex: 09042	Town: Monserrato
Phone: +393403955989	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Cagliari Facoltà di Biologia e Farmacia	Master's Degree / Laurea Magistrale	Dottore Magistrale in Bioecologia Marina - Ecologia, Biologia marina, Campionamento ecologico.	2012	2014
Università degli Studi di Cagliari Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali (MM.FF.NN.)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Ecologia, biologia marina, zoologia e campionamento ecologico	2005	2012

Personal Statement:

We will conduct validation studies on the predictive performance of our diagnostic strategy consisting of multimodalities. We will also perform an observational study to evaluate the feasibility and efficacy of lung-protective management based on our diagnostic algorithm in ARDS. Both studies are performed in a multicentric manner, which will enhance the external validity of our findings. I will support these studies at AOU Cagliari by screening patients, collecting data, and managing data.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ISTITUTO SCOLASTICO PITAGORA	Insegnamento di materie scientifiche (biologia, chimica, scienze della Terra, geografia astronomica)	Cagliari - Italia	Teacher	2016	2016
IRCCS SAN RAFFAELE - UNIVERSITÀ VITA-SALUTE SAN RAFFAELE	DATA MANAGER	Via Olgettina 60 - Milano	DATA MANAGER	2016	2016

Other awards and honors

PERCORSO FORMATIVO DISCIPLINE ANTRO-PSICO-PEDAGOGICHE E METODOLOGIE E TECNOLOGIE DIDATTICHE (24 CFU) Università degli Studi di Cagliari

Grant

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pieri Marina Laura Grazia	Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy	Article	102-109	50	2021	10.1159/000508657	32659757	30	O
LEMBO ROSALBA	Air pollutants and sars-cov-2 in 33 european countries	Article	NOT_FO UND	92	2021	10.23750/abm.v92i1.11155	33682802	12	F
Pieri Marina Laura Grazia	Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors	Article	451-457	27	2021	10.1016/j.cmi.2020.10.021	33223114	77	O
BELLETTI ALESSANDRO	Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: Facing the COVID-19 pandemic emergency	Article	-	-	2020	-	32227819	105	O
BELLETTI ALESSANDRO	Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy	Article	200-211	22	2020	NOT_FOUND	32900326	151	O
ajello silvia	ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction during COVID-19 Pandemic: Insights from a Regional Public Service Healthcare Hub	Article	NOT_FO UND	NOT_FO UND	2020	10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009413	32791953	27	O
ajello silvia	Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19	Article	1324-1331	106	2020	10.1136/heartjnl-2020-317355	32675217	78	O
Finco Gabriele	Thoracic Anesthesia of Patients With Suspected or Confirmed 2019 Novel Coronavirus Infection: Preliminary Recommendations for Airway Management by the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology Thoracic Subspecialty Committee	Article	2315-2327	34	2020	10.1053/j.jvca.2020.03.059	32414544	30	O
LEMBO ROSALBA	Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery	Article	1214-1225	380	2019	10.1056/NEJMoa1816476	30888743	89	O

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pieri Marina Laura Grazia	Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Matched-pair iabp-shock II trial 30-day mortality analysis	Article	1249-1258	139	2019	10.1161/CIRCULATION.AHA.118.036614	30586755	195	O
BELLETTI ALESSANDRO	Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): A multicentre, prospective observational study	Article	129-140	7	2019	10.1016/S2213-2600(18)30294-7	30224322	132	O
Guarracino Fabio	Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe	Article	412-425	5	2017	10.1016/S2213-2600(17)30116-9	28363725	291	O
LEMBO ROSALBA	Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery	Article	2021-2031	376	2017	10.1056/NEJMoa1616325	28320259	151	O
LEMBO ROSALBA	Concomitant implantation of Impella [®] on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock	Article	404-412	19	2017	10.1002/ejhf.668	27709750	259	O
Paternoster Gianluca	Randomized Evidence for Reduction of Perioperative Mortality: An Updated Consensus Process	Review	719-730	31	2017	10.1053/j.jvca.2016.07.017	27693206	33	O
LEMBO ROSALBA	The fragility index in multicenter randomized controlled critical care trials	Article	1278-1284	44	2016	10.1097/CCM.0000000000001670	26963326	139	O
Paternoster Gianluca	Sepsis after Cardiac Surgery: From Pathophysiology to Management	Review	773-780	30	2016	10.1053/j.jvca.2015.11.009	26947713	7	F
BELLETTI ALESSANDRO	The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials	Review	656-675	115	2015	10.1093/bja/aev284	26475799	76	F
ajello silvia	Timing and Strategy for Weaning from Venous Arterial ECMO are Complex Issues	Article	906-911	29	2015	10.1053/j.jvca.2014.12.011	25836952	76	O
Paternoster Gianluca	Mortality in multicenter critical care trials: An analysis of interventions with a significant effect	Article	1559-1568	43	2015	10.1097/CCM.0000000000000974	25821918	56	O
Finco Gabriele	Burnout and workload among health care workers: The moderating role of job control	Article	152-157	5	2014	10.1016/j.shaw.2014.05.004	NOT_FOUND	103	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Paternoster Gianluca	Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: A randomized clinical trial	Article	2244-2253	312	2014	10.1001/jama.2014.13573	25265449	105	O
Finco Gabriele	Vasopressin in Hemorrhagic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Animal Trials	Review	NOT_FOUND	2014	2014	10.1155/2014/421291	25254206	31	L
BELLETTI ALESSANDRO	Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials	Article	1459-1466	28	2014	10.1053/j.jvca.2014.03.010	25034724	77	O
Guarracino Fabio	International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound	Article	683.e1-683.e33	27	2014	10.1016/j.jecho.2014.05.001	24951446	316	O
ajello silvia	Afterload mismatch after mitralclip insertion for functional mitral regurgitation	Article	1844-1850	113	2014	10.1016/j.amjcard.2014.03.015	24837263	38	C
Guarracino Fabio	Ventriculoarterial decoupling in human septic shock	Article	NOT_FOUND	18	2014	10.1186/cc13842	24762124	62	F
Guarracino Fabio	Complications of non-invasive ventilation techniques: A comprehensive qualitative review of randomized trials	Review	896-914	110	2013	10.1093/bja/aet070	NOT_FOUND	157	O
Guarracino Fabio	Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: A randomized clinical trial	Article	1683-1691	310	2013	10.1001/jama.2013.278477	24108526	429	O
Paternoster Gianluca	Reducing mortality in acute kidney injury patients: Systematic review and international web-based survey	Review	1384-1398	27	2013	10.1053/j.jvca.2013.06.028	24103711	50	O
Finco Gabriele	Anaesthetic drugs and survival: A bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery	Review	886-896	111	2013	10.1093/bja/aet231	23852263	130	O
ajello silvia	Comparison of incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation using the corevalve versus the edwards valve	Article	554-559	112	2013	10.1016/j.amjcard.2013.04.026	23726173	96	O
Finco Gabriele	Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review.	Review	45-49	17 Suppl 1	2013	NOT_FOUND	23436666	65	O

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pieri Marina Laura Grazia	Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: The ECMonet score	Article	275-281	39	2013	10.1007/s00134-012-2747-1	23160769	155	O
Pieri Marina Laura Grazia	Bivalirudin versus heparin as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation: A case-control study	Article	30-34	27	2013	10.1053/j.jvca.2012.07.019	23036625	103	F

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

** Autocertificated

3 - Ethics

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
9. MISUSE	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
10. OTHER ETHICS ISSUES	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

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

☒

4 - Call-specific questions

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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?	☒
The Ministry of Health occasionally could contacts Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	☒
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

5 – Description Project

Summary description

Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with a high incidence of barotrauma (16.1%, with a mortality rate >60% [3]); accordingly, it can be considered as a paradigm for lung frailty. Macklin effect was recently discovered by our group as an impressive radiological predictor of barotrauma in COVID-19 ARDS [4-6]; we also found that density histograms automatically extracted from chest CT images provide a reliable insight into lung composition [7]. Since lung frailty is a major issue also in non-COVID-19 ARDS (6% barotrauma, with a mortality rate of 46% [1]) we want to confirm these findings in this setting. In addition, we aim to explore inflammatory profiling to decipher different biological aspects of the same clinical issue. Finally, we want to develop a specific management algorithm for patients diagnosed, according to our findings, with a specific ARDS sub phenotype characterized by increased lung frailty

Background / State of the art

Our group recently demonstrated that the so-called Macklin effect is a consistent radiological predictor of barotrauma in COVID-19 ARDS (sensitivity: 89.2%; specificity: 95.6%) [4,5]. Of note, Macklin effect is detectable on routinely computed tomography (CT) imaging up to 12 days before the occurrence of overt barotrauma [4], which is a frequent, threatening adverse event also in non-COVID-19 ARDS (barotrauma rate of 6%, with a mortality rate of 46% for patients with barotrauma [3]). These results have been confirmed by multicentre findings, which report an almost perfect overall accuracy (99.8%) of Macklin effect in predicting barotrauma [6]. Our group also implemented original in-house facilities consisting of densitometry, machine learning, and artificial intelligence-based approaches to assess lung composition in COVID-19 patients throughout a fully automated workflow. We recently highlighted the great reproducibility of this methodological approach, as well as its outstanding clinical relevance in predicting patients' prognosis [7]. Preliminary findings suggest that early assessment of lung frailty could function as a possible trigger for hyper-protective management strategies [8]. Together with inflammatory profiling, such a quantitative imaging analysis could outperform conventional approaches in identifying a novel ARDS sub phenotype characterized by increased lung frailty, ultimately improving the poor prognosis currently associated with this condition

Description and distribution of activities of each operating unit

The operating units of Anesthesia and Intensive Care of the IRCCS Ospedale San Raffaele, Ospedale San Carlo (Potenza, Regione Basilicata), Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (Pisa, Regione Toscana) and Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari (Cagliari, Regione Sardegna) will be all involved in patient recruitment and clinical management. Patients with ARDS are generally managed in ICU. Furthermore, even if not admitted to ICU, patients with ARDS are

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

generally referred for intensivist consultation. Accordingly, these units will have the key role of identifying and enrolling patients in the study. These units will also provide clinical care for patients enrolled in this study. Plus, these units will be responsible for the collection of samples required for Specific Aim 2.

In addition, to reach specific aim 3, these units will also be involved in developing a clinical application for the management protocol, for example, the institution of ECMO.

The unit of Radiology of IRCCS Ospedale San Raffaele will have the key role in imaging acquisition, interpretation, and analysis. In particular, the unit will be responsible for machine learning-based densitometry analysis of lung parenchyma, extraction, and characterization of radiomic features, as well as identification of imaging markers of lung frailty.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

i) To evaluate the accuracy of Macklin effect in patients with ARDS from other than COVID-19 causes, and ii) to identify, throughout densitometry, machine learning and artificial intelligence-based approaches, novel imaging biomarkers to non-invasively assess lung frailty in ARDS patients.

Macklin effect is a linear collection of air tracking along with bronchovascular bundles, visceral pleura and/or interlobular septa, visible on chest CT scan [4]. To fulfill the first part of AIM 1 ("to evaluate the accuracy of Macklin effect in patients with ARDS from other than COVID-19 causes"), a retrospective cohort of 200 non-COVID-19 ARDS patients will be enrolled according to these inclusion criteria: clinical and radiological signs of ARDS [18]; availability of at least one chest CT scan during hospital stay, together with relevant clinical data retrieved from institutional archives system; age >18 years. Macklin effect will be analysed in terms of presence/absence and topographical distribution within the lungs (adjacent to peripheral vs. central bronchial branches) by three readers with different experience in chest CT imaging, blinded to the eventual subsequent occurrence of barotrauma.

To fulfill the second part of AIM 1 (to identify novel imaging biomarkers to non-invasively assess lung frailty in ARDS patients), a retrospective cohort of 350 ARDS patients (regardless of COVID-19 status) will be enrolled following the same inclusion criteria specified above. Specifically, a statistical model will be constructed splitting a retrospective patients cohort into training (n=230) and validation (n=120) groups. To assess the best combination of imaging biomarkers to predict the primary endpoint, a machine learning bootstrap-based method will be used.

To do so, we will take advantage of several tools recently implemented by our group. Firstly, we have developed and validated an atlas-based automated tool to provide operator independent lung segmentation from chest CT images, overcoming the main limitations of commercially available softwares [19]. The availability of this tool will allow the automatic segmentation of a large amount of CT images, being the fundamental step for subsequent analysis. Second, lung densitometry has been proven to be a consistent tool for unveiling lung parenchyma composition. Preliminary results from our group demonstrated that automatically extracted density histograms allow establishment of a patient specific, Hounsfield unit-based signature, being a reliable surrogate for lung composition. Of note, few densitometry parameters have been proven to predict mortality of COVID-19 patients [7]. Third, the quantitative sub segmentation resulting from the atlas-based automated tool together with lung densitometry pave the way toward machine learning-based approaches for radiomic analysis; we have developed an in-house radiomic workflow already proved to be effective [20,21]. Radiomic features of first and higher order will be extracted. Fourth, we will also take advantage of in-house neural network facilities recently developed for data extraction and model development.

Imaging files will be anonymized, randomly labeled with an identification number, and provided to the coordinator centre for central review by implementing a specific images repository externally accessible with access control.

Specific aim 2

To clarify whether a specific serum cytokine profiling is associated with increased lung frailty in course of ARDS.

To fulfill AIM 2 a retrospective cohort of 100 ARDS patients (regardless of COVID-19 status) will be enrolled following the same inclusion criteria specified above. Blood and bronchoalveolar lavage fluid will be collected within 12 hours after

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

intubation; blood samples will be centrifuged, and the serum immediately stored at less than 70° C. The following biomarkers will be analysed in the serum and bronchoalveolar lavage fluid: Interleukin-8 (IL-8), Interleukin (IL)-6, IL-1Ra, IL-18, interferon (IFN), Angiopoietin-2 (Ang-2), Tumour Necrosis Factor receptor-1 (TNFr1), Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE), Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), Surfactant Protein D (SPD), protein C, Von Willebrand Factor (VWF), CXCL10/CXCR3, and metalloproteases (MMP9, MMP10). Blood samples obtained from the patients will be placed in specimen tubes containing heparin, centrifuged at 1500 G for 10 minutes, and then the plasma will be aspirated and stored at -70° C. Bronchoalveolar lavage fluid will be centrifuged at 1500 G for 10 minutes to remove cellular contents and stored at -70° C. All cytokine analyses will be conducted in duplicate using a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay method based on the quantitative immunometric sandwich enzyme immunoassay technique. Commercially available reagents for the various cytokines will be used.

Of note, a proportion of bronchoalveolar lavage fluid will be saved for proteomic analysis, in order to evaluate whether any difference exists between patients with and without barotrauma.

REFERENCES OF THE LETTER OF INTENT:

- [1] Bellani G. 2016, PMID:26903337
- [2] Papazian L. 2019, PMID:31197492
- [3] Belletti A. 2021, PMID:34637421
- [4] Belletti A. 2021, PMID:33678544
- [5] Palumbo D. 2021, PMID:34392131
- [6] Paternoster G. 2022, PMID:35512457
- [7] Mori M. 2021, PMID:33917530
- [8] Paternoster G. 2022, PMID:35537972
- [9] Calfee CS. 2014, PMID:24853585
- [10] Famous KR. 2017, PMID:27513822
- [11] Calfee CS. 2018, PMID:30078618
- [12] Xie Y. 2022, PMID:35036436
- [13] Sakai M. 2006, PMID:16365580
- [14] Murayama S. 2014, PMID:25431639
- [15] Russell DW. 2018, PMID:30382777
- [16] McNamee JJ. 2021, PMID:34463700
- [17] Cavalcanti AB. 2017, PMID:28973363
- [18] ARDS definition task force 2012, PMID:22797452
- [19] Mori M. 2022 under review
- [20] Palumbo D. 2021, PMID:34638421
- [21] Benedetti G. 2021, PMID: 33523367
- [22] Herridge MS. 2011, PMID: 21470008
- [23] Oude Lansink-Hartgring. 2021. PMID: 34060061

Specific aim 3

To construct and apply a specific management algorithm for patients diagnosed (based upon the findings of the first two aims) with a novel ARDS sub phenotype characterized by increased lung frailty. Balance between high-risk treatments, such as early application of extracorporeal membrane oxygenation, and the expected high gain in terms of overall outcome will be key feature of this algorithm.

To fulfill AIM 3 we plan to perform a multicentre prospective observational trial to investigate the effect of algorithm strategy (developed after analysis of data collected during aims 1 and 2) on barotrauma rate and mortality in patients with ARDS. The clinical management algorithm will be developed and assessed in a sample population to evaluate feasibility, safety and identify major clinical and organizational issues.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Patients with severe ARDS (defined according to Berlin criteria [18]), with onset of symptoms from less than 96 hours, will be eligible for the clinical management algorithm. Patients identified to have an hyper inflammatory ARDS sub phenotype and/or high risk radiological features (as detailed above, including but not limited to presence of Macklin effect) after analysis of BAL and baseline chest CT scan will undergo detailed evaluation from the investigators for potential use of extracorporeal support. If patients will be considered suitable for extracorporeal support according to current criteria and clinician judgment, the possibility to undergo early implantation of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) even before institution of invasive mechanical ventilation will be evaluated. The aim of early, awake ECMO implantation is to allow for adequate gas exchange while preventing excessive and potentially dangerous respiratory effort leading to patient self-induced lung injury (P-SILI) and avoiding potential side effects of prolonged sedation and immobilization associated with invasive mechanical ventilation. In patients already receiving invasive ventilation, the goal of early ECMO implantation will be to allow institution of protective and ultraprotective mechanical ventilation protocols. The final decision to start extracorporeal support will be taken by treating clinicians after evaluation of the risk/benefit profile and discussion with patients and/or next of kin. Of note, our institutions have >10 years of experience in VV-ECMO support for respiratory failure.

Patients not receiving invasive mechanical ventilation will undergo close clinical monitoring for development of signs of excessive respiratory effort and thus potential P-SILI. Use of esophageal pressure monitoring will be encouraged but will not be mandatory.

Patients already receiving invasive mechanical ventilation at the time of evaluation, will undergo protective or ultraprotective mechanical ventilation, with tidal volume and positive end-expiratory pressure titrated to target a tidal volume of ≤ 6 mL/kg of predicted body weight, plateau airway pressure ≤ 25 cmH₂O, an airway driving pressure of <15 cmH₂O, and a respiratory rate of 12-15 breaths/minute. Lung recruitment manoeuvres will be used at the discretion of attending clinicians but will be discouraged in patients with Macklin effect.

Experimental design aim 1

In addition to what is detailed in Specific aim 1, only CT images fulfilling standardized technical aspects will be selected for further analysis: i) 120 kV X-ray tube voltage, ii) current modulation up to 549 mA, iii) slice thickness not exceeding 1.25 mm, iv) fixed matrix [512*512], and v) raw data reconstruction using standard kernels with filtered back projection as well as adaptive statistical iterative construction. Importantly, image anonymization will be an absolute requirement for image submission to the central repository: by means of dedicated software, patients' personal data will be systematically deleted in each image (DICOM file format) and replaced with a unique identification number.

Outcomes definition - Barotrauma will be claimed to be occurred only in the case of clear radiological evidence (free air at chest X-ray and/or chest CT scan). In order to exclude any "central" (non-alveolar) cause of barotrauma (tracheal fissure, esophageal rupture), for every patient with radiological evidence of barotrauma, endoscopic correlate will be mandatory. For the same reason, any barotrauma event occurring within twelve hours from chest interventional procedure (e.g. drains placement, central venous catheters insertion) will be excluded.

Experimental design aim 2

In addition to what is detailed in Specific aim 2, to clarify whether a hyper inflammatory pattern is associated with a specific ARDS sub phenotype characterized by increased lung frailty, a mixed retrospective/prospective cohort [not retrospective only, as erroneously reported in the previous paragraph Specific aim 2 - we apologize for the typo] of ARDS patients will be enrolled. To maximize our chances of fulfilling this aim (as a sort of contingency plan in the case a proportion only of the scheduled patients' cohort will be actually enrolled), along with those analyses dealing with serum/ bronchoalveolar lavage fluid cytokine profiling and detailed in "Specific aim 2" (performed by all centres), two further types of analysis will be performed (where the local expertise is appropriate):

1. **PROTEOMIC ANALYSIS:** A subset of bronchoalveolar lavage fluid (approximately, 20%) will be saved for proteomic analysis, in order to evaluate whether any difference exists between patients with and without barotrauma. IRCCS Ospedale San Raffaele will coordinate this further analysis.
2. **METABOLOMIC ANALYSIS:** A subset of bronchoalveolar lavage fluid and venous blood samples will be saved for

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

metabolomic analysis, consisting of chemical analysis with gas chromatography, in order to identify a specific pattern of metabolites characterizing those ARDS patients suffering from barotrauma. Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari will coordinate this further analysis.

Taken together, these analyses could decipher different biological aspects of the same clinical issue, giving answers to the same clinically relevant question

Experimental design aim 3

As detailed in Specific Aim 3, we plan to develop a clinical management algorithm for patients identified to have an ARDS sub phenotype characterized by high risk of lung frailty (according to preliminary data from Aims 1 and 2), and to assess feasibility and safety of this treatment algorithm.

Patients with severe ARDS (defined according to Berlin criteria [18]), with onset of symptoms from < 96 hours, will be eligible for the clinical management algorithm. Although we expect that most of these patients will be invasively ventilated at this stage, also patients not receiving invasive ventilation could be enrolled.

Given the novelty of the approach and the complexity of patients with severe ARDS, the management algorithm will provide suggestions but no mandatory treatments, and all decision will ultimately be left at discretion of attending clinicians.

We expect two possible clinical scenarios:

1) Patients already receiving invasive ventilation. These patients will be screened for possible early support with extracorporeal membrane oxygenation. If no contraindications to ECMO will be present, patients will undergo early ECMO implantation even without refractory hypoxemia/respiratory acidosis and before other rescue strategies (e.g. inhaled nitric oxide or neuromuscular blocking agents). The goal of ECMO implantation will be to allow for ultraprotective ventilation, defined as tidal volume ≤ 6 mL/kg of IBW, a plateau airway pressure of < 25 cmH₂O, driving pressure < 15 cmH₂O, and respiratory rate < 15. Patients will be daily screened for possible weaning from mechanical ventilation. If feasible, patients will be weaned of sedation and invasive ventilation before weaning from extracorporeal support ("awake" ECMO). In this group of patients, use of recruitment maneuvers will be discouraged. During weaning from mechanical ventilation, use of esophageal pressure monitoring to detect potentially dangerous increase in transpulmonary pressure will be encouraged but not mandated

2) Patients not receiving invasive ventilation. These patients will be screened for possible early support with ECMO. If no contraindications to ECMO will be present, patients will undergo early awake ECMO implantation before initiation of invasive ventilation. The aim of early, awake ECMO implantation is to allow for adequate gas exchange while preventing excessive and potentially dangerous respiratory effort leading to P-SILI and avoiding potential side effects of prolonged sedation and immobilization associated with invasive mechanical ventilation. Patients will then undergo close clinical monitoring for development of signs of excessive respiratory effort and thus potential P-SILI. Use of esophageal pressure monitoring will be encouraged but will not be mandatory. Patients will be immediately intubated in case of respiratory, cardiovascular, or neurological deterioration. In this case, the same management algorithm for patients receiving invasive ventilation will be applied.

All other issues of clinical management, including antibiotic/antivirals administration, anticoagulation, hemodynamic support, and will be at discretion of attending clinicians. For patients characterized by a hyperinflammatory profile, use of steroids and anti-fibrotic therapy will be encouraged but not mandated.

To address feasibility and safety of this management approach, the following additional data will be collected for this part of the study: number of patients eligible but not enrolled, together with reason for exclusion; number of patients receiving ECMO before invasive ventilation; number of patients extubated while on ECMO support; need for and timing of intubation in patients on awake ECMO, cases of awake ECMO failure (defined as need for intubation for worsening respiratory failure), complications related to ECMO support (e.g. bleeding or thrombotic events); complications related to awake ECMO (e.g. cannula self-removal or malpositioning), rate of secondary infections.

Picture to support preliminary data

preliminary data_PALUMBO.png

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Hypothesis and significance

Barotrauma is frequent in acute respiratory distress syndrome (ARDS), with difficult, non-standardized management, resulting in high mortality rates (greater than 60% in coronavirus disease 2019 COVID-19 ARDS patients, around 46% in non-COVID-19 ARDS patients) [3]. In addition, mechanical ventilation, which represents a cornerstone for ARDS management, may exacerbate pulmonary damage (ventilator-induced lung injury) and potentially promote barotrauma despite the use of protective ventilation strategies. The frailty of lung parenchyma represents indeed a major issue in ARDS: ideally, early assessment of lung frailty could help to stratify baseline risk of barotrauma, identifying patients most likely to benefit from the various treatment strategies according to different degrees of tissue frailty. In this respect, we recently demonstrated that automatically extracted density histograms from chest CT images allow establishment of a patient specific, Hounsfield unit-based signature, being reliable surrogate for lung composition. Moreover, Macklin effect, firstly intended to allow proper differentiation between respiratory and other causes of air leakage in the mediastinum (such as tracheobronchial/oesophageal injury) [13-15], has been recently proved by our group to be a consistent, very accurate radiological predictor of barotrauma development in COVID-19 ARDS patients (sensitivity: 89.2%; specificity: 95.6%), anticipating by 12 days the occurrence of clinically overt barotrauma [4,5]. These results have been confirmed by multicentre findings, which report an impressive overall accuracy (99.8%) of the Macklin effect in predicting barotrauma development [6]. Furthermore, data from our group suggest that early application of awake veno/venous extracorporeal membrane oxygenation without invasive mechanical ventilation in COVID-19 severe ARDS patients at high- risk for barotrauma (those with Macklin effect on chest CT imaging) is feasible and may result in no barotrauma events and low intubation rate [8]. Accordingly, confirmation of Macklin effect role and identification of novel quantitative imaging biomarkers could give a novel insight into biological bases of lung frailty, far deeper than conventional imaging can do. Concurrently, a hyper inflammatory sub phenotype has been associated with overall worse outcome both in terms of mortality and ventilator-free days in ARDS [9-11]. Moreover, the occurrence of lung injury during mechanical ventilation has been proven to be significantly related to the recruitment of mast cells via CXCL10/CXCR3 signalling [12]. Taken together, i) quantitative imaging analysis and ii) systemic inflammatory profiling could decipher different biological aspects of the same clinical issue, possibly laying foundation for the definition of a multimodality signature of lung frailty in ARDS patients.

Accordingly, the driving hypothesis of this study is that identification of a novel ARDS sub phenotype characterized, irrespective of the underlying aetiology, by increased lung frailty could substantially improve the poor prognosis routinely associated with this condition, possibly being a landmark for personalized management strategies. Notably, recent randomized controlled trials failed to demonstrate that ultra protective ventilation with extracorporeal life support improves outcome in ARDS patients when compared with standard ventilatory management [16,17]. In this respect, (under the hypothesis that the term ARDS comprises an inhomogeneous range of sub phenotypes usually stratified, in the concerning literature, according to "prognostic enrichment" rather than "biological enrichment") our data may help to identify specific therapeutic algorithms for ARDS patients with different degrees of lung frailty.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Participants will be assigned a unique identification number to be used on documentation and analyses described in Aim 1 through Aim 3 for anonymization purposes. The following data for each aim will be collected.

AIM 1 - Macklin effect will be analyzed in terms of presence/absence and topographical distribution within the lungs (adjacent to peripheral [segmental/subsegmental] vs. central [lobar] bronchial branches) by three readers with different experience in chest CT imaging, blinded to the eventual subsequent occurrence of barotrauma. Time from Macklin effect identification and eventual barotrauma development will be systematically noted. The MIM software will be systematically used i) to retrieve images from the PACS (picture archiving and communication system), ii) to run the atlas-based tool, iii) to extract HU-histograms (based upon aerated, intermediate, and consolidated volumes previously contoured), and iv) to perform radiomic features extraction. Intellispace software (Philips medical system) will be used for lung segmentation and

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

volume calculation. MATLAB will be used to perform statistical analyses. Python Environment will be used to develop neural network architectures, in order to investigate their performances for prediction analyses.

AIM 2 - Blood and bronchoalveolar lavage fluid will be collected within 12 hours after intubation; blood samples will be centrifuged, and the serum immediately stored at less than 70° C.

For all three aims, clinical data will be retrieved from institutional electronic databases. Clinical data considered will be: gender; body composition parameters; ARDS aetiology; time from symptoms onset to CT scan; time from symptoms onset to NIV (non invasive ventilation) and/or eventual intubation; mechanical ventilation duration and eventual need for tracheostomy; baseline PaO₂/FiO₂, pH, PaCO₂; baseline ventilation parameters; vasopressors at baseline and during course (yes/no); neuromuscular blocking agents at baseline and during course (yes/no); inotropes at baseline and during course (yes/no); prone positioning at baseline and during course (yes/no); renal replacement therapy at baseline and during course (yes/no); ECMO at baseline or during course (yes/no); development of barotrauma (yes/no) and timing; if available, mechanical ventilation parameters at time of barotrauma development; mortality with cause of death (ICU-DECLARE criteria); ICU and hospital stay. Additional data required for aim 3 will be collected as detailed above in the - Experimental design aim 3 - section. Clinical data will be electronically collected and stored, according to GCP guidelines and relevant laws regulating patient data protection and privacy.

Statistic plan

AIM 1 - According to published data and to our preliminary experience [3-6, 8], the proposed sample size (200 patients) will allow demonstrating a difference in barotrauma development between patients with and without Macklin effect (80% power; 0.05 alpha error), thus fulfilling the first part of aim one.

According to the primary endpoint of the present study (namely, the risk to develop barotrauma), the sample size calculation was based on the data of a recent systematic review [3], demonstrating, on pooled analysis, 16.1% rate of barotrauma events in COVID-19 ARDS patients, and 6% in non-COVID-19 ARDS patients. Based on these data, in order to obtain a conservative sample size with a power of at least 80% and a type I error of 5%, we planned to enroll, to successfully fulfill the second part of aim 1, 228 subjects in the training group, rounded to 230 to account for possible drop out. Such a sample size is appropriate to detect an odds ratio of at least 2.5, which is the minimum value making the analyses feasible. According to the second level of the TRIPOD guidelines for the validation of predictive models, a sample of 120 patients was then selected as training cohort.

AIM 2 - A convenience sample was considered for this aim, with consecutive patients included. A formal sample size calculation was, therefore, not performed; however, we aim to enroll 100 patients (study power: 70%, considering a null hypothesis proportion of 0.25, and an alternative hypothesis proportion of 0.15, with an actual alpha of 0.04).

AIM 3 - A convenience sample was considered for this aim, with consecutive patients included. A formal sample size calculation was, therefore, not performed; however, we aim to enroll 10 patients for this safety/feasibility study. We considered that 10 patients would allow identifying major organizational, clinical, or safety issues limiting algorithm implementation.

Statistical analysis

AIM1 - Macklin effect accuracy in predicting barotrauma will be measured in terms of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values. To assess the best combination of imaging biomarkers to predict the primary endpoint, a machine learning bootstrap-based method previously developed [20] will be used. Briefly, the training set will be bootstrapped 1000 times and a backward univariate logistic regression will be run. The variables most significantly associated with the endpoint occurring in each sample will be collected and ranked according to their frequency. The most frequent variables resulting from the bootstrap ranking procedure will be then included in a backward multivariable logistic regression for the prediction of barotrauma. Importantly, the maximum number of variables to be retained in the model will depend upon the number of events (i.e. barotrauma development) occurring in the training group, with approximately one variable included per 10 events. Similarly to previous studies from our group [20], a prognostic index will be derived in the training cohort and then tested in the validation groups, being a surrogate for the risk of developing barotrauma. Thereafter, the resulting model could be tested on COVID-19 and non-COVID-19 patients separately to identify aetiology-specific

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

signatures of lung frailty. To represent the ability of the prognostic index in stratifying patients according to the endpoint, the box-plots of the prognostic index values will be used; moreover, ROC analyses will be performed and a cut-off value will be derived as the best criterion according to the maximum value of the Youden index. Models performances will be quantified in terms of area under the curve of ROC curves (AUC), positive and negative predictive values (PPV, NPV), and calibration plot with Hosmer test.

AIM 2 - For in vitro studies, categorical data will be summarized by the number and percentage of subjects in each category. Continuous variables will be summarized by descriptive statistics, including N, mean, standard deviation, median, and range depending on distribution normality as determined using Kolmogorov-Smirnov test. Similarly, unpaired continuous variables will be compared with Student t test or Mann-Whitney U test and paired continuous variables will be compared with paired t test or Wilcoxon rank-sum test. Categorical variables will be compared with Fisher exact test. Identification numbers will be used to present specific data from single patients. Statistical significance will be considered at a 2-tailed 0.05 level.

AIM 3 - For this clinical study, categorical data will be summarized by the number and percentage of subjects in each category. Continuous variables will be summarized by descriptive statistics, including N, mean, standard deviation, median, and range depending on distribution normality as determined using Kolmogorov-Smirnov test. Similarly, unpaired continuous variables will be compared with Student t test or Mann-Whitney U test and paired continuous variables will be compared with paired t test or Wilcoxon rank-sum test. Categorical variables will be compared with Fisher exact test. Univariate and multiple logistic regression analyses will be performed to identify predictors of barotrauma. Statistical significance will be considered at a 2-tailed 0.05 level.

Timing of analysis data

The study will have an overall duration of 24 months (two years).

We will start enrolling patients as soon as approval for Ethics Committee and National Institutions (were applicable) will be obtained, both for the retrospective and prospective parts of the study.

Duration of therapy will be guided by clinical course; patients will receive cardiorespiratory and organ support, medical therapy, and will undergo procedures as judged by treating clinicians.

Prospectively enrolled patients will be followed-up until hospital stay. In addition, we will perform a 6-month and 1-year follow-up phone call to assess vital status. Retrospectively enrolled patients will be followed up until hospital stay.

Data review and cleaning to ensure data quality will be continuous throughout the project course. Data analysis will start as soon as study enrolment will be completed and after a final round of data cleaning and data quality check.

We plan to submit the final study manuscript(s) for publication within the end of the project.

5.6 Expected outcomes

The driving hypothesis of this study is that identification of a novel ARDS sub phenotype characterized, irrespective of the underlying aetiology, by increased lung frailty could substantially improve the poor prognosis routinely associated with this condition, possibly being a landmark for personalized management strategies. Accordingly, with our work we expect to reveal a multimodal pattern of biomarkers to provide early barotrauma-risk stratification and assign each patient to the best ventilation strategy.

AIM 1 - We expect to demonstrate that i) densitometry, ii) machine learning-driven radiomic analysis and iii) artificial intelligence-based approaches can provide a fully automated workflow for non-invasive lung composition assessment. Taken together, these tools could give a novel insight into biological bases of lung frailty in course of ARDS, far deeper than conventional imaging can do, ultimately providing an actual benefit for the management of those patients found to be at high-risk for barotrauma.

AIM 2 - We expect to demonstrate that a hyper inflammatory lung micro environment/systemic condition is a significant contributor for lung frailty in ARDS patients; proteomics and metabolomics could provide further insight in this direction.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

AIM 3 - AIM 3 - We expect to demonstrate that implementation of a clinical management algorithm based on risk stratification according to lung frailty criteria (identified through Aims 1 and 2) will be feasible and with a low rate of barotrauma events.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

We do not foresee major difficulties in conducting the present project since we have already produced preliminary data predicting high feasibility. Furthermore, the aims of this project are conceptually related but methodologically test the study hypothesis at different levels. Accordingly, we conceived independent milestones in order to maximize the scientific output from each aim, even in the case of major difficulties impairing proper conduct of one of the three aims.

That said, the main critical aspect is related to possible enrolment issues (prospective enrolment - aims 2 and 3): in this respect, we will extend the study participants to other hospitals, without the need for extra costs; we will select only centers with high motivation and adequate experience to participate in a multicentre study.

Patients with ARDS are at high risk of complications and death, especially when receiving extracorporeal support. All patients will be managed in ICUs with adequate expertise in extracorporeal support. In particular, we have > 10 years of experience in this setting [24]. All teams are therefore well trained in early identification and management of potential complications related to disease progression or treatments administered. We believe that the potential risks of early initiation of ECMO are largely outweighed by potential benefits in terms of prevention of barotrauma and adverse events related to disease progression or invasive ventilation.

Other possible minor issues are:

1. The submission of all selected CT images to the coordinator center could be problematic; as per protocol, imaging files will be indeed anonymized, randomly labeled with an identification number, and provided to the coordinator center for central review and analysis throughout the implementation of a specific images repository externally accessible with access control. To overcome this issue, specific softwares for anonymization will be implemented in each participating center; moreover, personnel will receive specific training regarding images submission in the central repository.
2. Dealing with the possible misinterpretation of the radiological appearance of Macklin effect by non-experienced readers, we have already prepared a sort of instruction booklet, explaining how to easily recognize the Macklin effect on CT images, to be distributed in all participating centers. In this respect, we have also planned tutorial activities.

5.8 Significance and Innovation

This study will be the first study to identify, through integration of machine learning-based imaging analysis and cytokine profiling, biomarkers of lung frailty in patients with ARDS. These data will then be combined with clinical information and integrated into a treatment algorithm aimed at limiting the risk of barotrauma development. For the first time, we will have the possibility to select patients most likely to benefit (or receive harm) from strategies such as awake ECMO, ultraprotective ventilation, or recruitment maneuvers, all of which failed to show convincing evidence of benefit when tested in large, unselected ARDS populations. Our data will therefore provide the basis for several future studies aimed at identifying the best, personalized treatment for patients with ARDS.

5.9 Bibliography

- [1] Bellani G et al. JAMA 2016. DOI: 10.1001/jama.2016.0291
- [2] Papazian L et al. Ann Intensive Care 2019. DOI: 10.1186/s13613-019-0540-9.
- [3] Belletti A et al. Crit Care Med 2021. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005283
- [4] Belletti A et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.02.008
- [5] Palumbo D & Belletti A et al. J Crit Care 2021 DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.07.022
- [6] Paternoster G & Belletti A & Guarracino F et al. Respir Med 2022. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106853

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

- [7] Mori M et al.. Phys Med 2021 DOI: 10.1016/j.ejomp.2021.04.022
- [8] Paternoster G ħ Belletti A ħ Guarracino F et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2022. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.03.011
- [9] Calfee CS et al. Lancet Respir Med 2014. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70097-9
- [10] Famous KR et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017. DOI: 10.1164/rccm.201603-0645OC
- [11] Calfee CS et al. Lancet Respir Med 2018. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30177-2
- [12] Xie Y et al. Biomed Res Int. 2022. DOI: 10.1155/2022/6803154
- [13] Sakai M et al. J Comput Assist Tomogr 2006. DOI: 10.1097/01.rct.0000187416.07698.8d
- [14] Murayama S et al. World J Radiol 2014. DOI: 10.4329/wjr.v6.i11.850
- [15] Russell DW et al. Ann Am Thorac Soc 2018. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201803-200CC
- [16] McNamee JJ et al. JAMA 2021 DOI: 10.1001/jama.2021.13374
- [17] Cavalcanti AB et al. 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.14171
- [18] ARDS definition task force. JAMA 2012. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
- [19] Mori M. 2022 accepted for publication
- [20] Palumbo D et al. Cancers. 2021. DOI: 10.3390/cancers13194938
- [21] Benedetti G et al. Radiol Med 2021. DOI: 10.1007/s11547-021-01333-z
- [22] Herridge MS et al. N Engl J Med 2011.DOI: 10.1056/NEJMoa1011802
- [23] Oude Lansink-Hartgring et al. Pharmacoecon Open 2021. DOI: 10.1007/s41669-021-00272-9
- [24] Pieri M et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2022. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.09.029

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

AIM 1 (0-12 months) - CRF [0-4 months], IRB [0-12 m], identification of pts to enroll and retrieval of clinical data/imaging [3-12 m], imaging analysis for Macklin identification [7-9 m], statistical analysis [9-12 m].

AIM 2 (0-21 m) - CRF [0-18 m], identification of pts to enroll and retrieval of clinical data/imaging [3-15 m], imaging analysis and features extraction [9-21 m], development/validation of prognostic model [15-21 m].

AIM 3 (13-36 months) - Enrollment of pts in prospective cohort [13-33 m], imaging analysis and features.

Milestones 12 month

Evaluation of Macklin accuracy in predicting barotrauma events in a cohort of non-COVID-19 ARDS (aim 1);
Development of a prognostic model based on retrospective cohort (aim 2); Start of prospective enrolment (aim 3).

Milestones 24 month

Validation of the prognostic model previously trained (aim 2); Enrolment of 100% of total expected ARDS (aim 3);
Identification of imaging biomarkers to non-invasively assess lung frailty (aim 3).

Gantt chart

Gantt_PNRR_Macklin_DeBonis_07_07_2022_F.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

The leading center of this study will be IRCCS Ospedale San Raffaele (OSR), an outstanding university and research hospital with a strong commitment for translational research. It comprises both clinical and research activities, conducted by a highly specialized and qualified hospital with 1,318 beds and a research institute with approximately 1,600 basic, clinical and translational scientists. Furthermore, OSR is a high-volume cardiorespiratory support center where ECMO is performed daily to treat ARDS with high success rate and few complications. Notably our group has an extensive experience in ARDS

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

treatment using ECMO, and is the first to have described in detail the use of ECMO outside the intensive care unit. UO1 belongs to the Division of Experimental Imaging Centre and it is part of the Department of Radiology of IRCCS OSR, having a huge commitment into CT imaging (five cutting edge, state of the art CT scanners are dedicated to thoraco-abdominal imaging) and imaging analysis; with regard to this last point, several facilities regarding radiomic features extraction, machine learning-based approaches and convolutional neural network development have been implemented in the very last years. UO2 belongs to the Anesthesia and Intensive Care Unit of AOU of Cagliari, one of the most productive groups in the field of anesthesia and critical care on the island of Sardinia, which leads a large network of scientific collaborations. UO3 belongs to the Anesthesia and Intensive Care Unit of AOR san Carlo of Potenza in the south of Italy; Doctor Paternoster has a huge commitment in cardiorespiratory research, with great expertise in the management of ARDS patients. UO4 - AOU Pisana - Department of Anesthesia and Intensive Care one of the most prolific centers in Tuscany region in the field of anesthesia and intensive care.

Even if the design of the study is simple, there is need for additional study personnel, especially involved in imaging analysis, data collection and personnel training; we will also need staff to evaluate and enroll patients into the protocol, as well as dedicated softwares for imaging post-processing.

Subcontract

An independent CRO will perform monitoring activities with an adequate clinical research assistant. All four UOs will stipulate a subcontract with a CRO to perform this service

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

With more than 400 publications in international peer-reviewed journals over the three years period 2019-2021, the Anesthesia and Intensive Care Unit of IRCCS Ospedale San Raffaele is the most prolific group in the field of anaesthesia and intensive care in Italy; it has already acted as leader of large networks of intensive care unit departments for the realization of multicentre randomized studies, published in prestigious journals, such as NEJM and JAMA. The Experimental Imaging Centre of IRCCS Ospedale San Raffaele has developed and validated several facilities for radiomic feature extraction, machine learning-based approaches for prognostic model implementation, as well as convolutional neural networks. It has already acted as a leader in multidisciplinary networks dealing with oncological and non-oncological issues, with nearly 200 publications in international peer-reviewed journals over the three years period 2019- 2021. Anesthesia and Intensive Care Units of Ospedale San Carlo (Potenza, Regione Basilicata), Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (Pisa, Regione Toscana) and Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari (Cagliari, Regione Sardegna) have huge commitment in cardiorespiratory research. As documented by the bibliography section, the expertise of the research team not only covers every clinical and experimental procedure but is also complementary and based on an established synergy, clearly representing a major asset for the achievement of project goals. Bibliography also demonstrates a well-established national and international scientific network.

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

What is already know about this topic?

Barotrauma (spanning from asymptomatic air leakage within lung parenchyma to life-threatening conditions such as pneumomediastinum and/or tension pneumothorax) is a frequent occurrence in course of ARDS, especially in patients requiring mechanical ventilation [3]. Once overt barotrauma happens, hemodynamic and respiratory conditions rapidly deteriorate, resulting in worse clinical outcomes [3]. In this respect, there is no established prediction method in terms of timing, accuracy, and easiness.

Details on what is already know about this topic

Our group recently demonstrated that the so-called Macklin effect (a linear collection of air tracking along bronchovascular bundles, visceral pleura and/or interlobular septa, visible on conventional chest CT images), is a consistent radiological

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

predictor of barotrauma in COVID-19 ARDS (sensitivity: 89.2%; specificity: 95.6%) [4-6], anticipating by 12 days the occurrence of overt barotrauma [4]. A recent proof of concept study [8] suggests indeed that early application of awake veno/venous extracorporeal membrane oxygenation without invasive mechanical ventilation in COVID-19 severe ARDS patients at high- risk for barotrauma (those with Macklin effect on chest CT imaging) results in no barotrauma events. Concurrently, the occurrence of lung injury during mechanical ventilation has been proven to be related to a hyperinflammatory status, possibly mediated by the recruitment of mast cells via CXCL10/CXCR3 signaling [12].

What this reasearch adds?

This study is the first looking for a specific ARDS subtype characterized by increased lung frailty; our approach could allow a more accurate selection of patients, thus restraining the poor prognosis of barotrauma associated with mechanical ventilation. On that note, recent randomized controlled trials dealing with ARDS patients failed to demonstrate a clear benefit of strategies such as recruitment manoeuvres or ultraprotective ventilation with extracorporeal life support, as compared with standard ventilatory management [16,17]. Our findings may help to stratify baseline risk and identify patients most likely to benefit from the various strategies while avoiding potentially high-risk manoeuvres in high-risk cases.

Details on what this reasearch adds

The design of the present project, consisting of three aims conceptually related but methodologically testing the study hypothesis at different levels, could provide a strong biological justification for the use of CT imaging for non-invasive assessment of lung frailty status (AIM 1), thus laying the foundation for a diagnostic algorithm without extra interventions. Moreover, identification of a specific ARDS sub phenotype characterized by hyper inflammation (AIM 2) could be of huge interest, possibly providing the opportunity for new therapeutic/diagnostic targets. Finally, the therapeutic algorithm resulting from the first two steps (AIM 3) will provide a novel personalization treatment strategy for ARDS patients. Of note, the predictive algorithm will consist of multimodal markers, including radiological signs and proteomic/metabolomic analyses (blood and bronchoalveolar samples) to increase external validity, which a single diagnostic marker often lacks.

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

The results of this study may have a great impact on the national health system. Indeed, the management of ARDS patients suffering from barotrauma represents a significant cost for our national health system (mostly in terms of ICU stay) [22]. Therefore, identification of a non-invasive signature of lung frailty in course of ARDS and prevention of barotrauma may lead to a considerable reduction in health care costs. Moreover, lung frailty represents a significant risk for other pulmonary complications and new hospital admissions, affecting patients' long-term survival and quality of life [22]. Thereby, development of new and more specific tools able to stratify baseline risk and identify patients most likely to benefit from the various strategies (including more rational use of expensive strategies such as ECMO [23]) may improve adequate management of acute phase of ARDS and hence its long-term consequences and associated costs. Of note, our diagnostic algorithm will be particularly

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

This proposal will have a substantial impact on public health. Given that ARDS is a common complication in critically ill patients (one-fourth of patients requiring invasive mechanical ventilation) and its high mortality (46% for those with severe ARDS), a large randomized controlled trial will be necessary to evaluate the efficacy of the intervention strategy proposed by us in comparison with the standard of care. In addition, our accurate diagnostic algorithm should be immediately introduced into the usual care of ARDS treatment since it requires less invasive examinations like CT scanning and blood/bronchoalveolar sampling. In addition, the personalized strategy adopted in this proposal will remind the intensive care community of its importance.

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

6 - Budget

Total proposed budget (Euro)				
Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	588.000,00	0,00	588.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	102.975,20	0,00	102.975,20	10,51
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	78.400,00	0,00	78.400,00	8,00
5 Patient Costs	30.000,00	0,00	30.000,00	3,06
6 IT Services and Data Bases	55.000,00	0,00	55.000,00	5,61
7 Travels	11.040,00	0,00	11.040,00	1,13
8 Publication Costs	15.000,00	0,00	15.000,00	1,53
9 Dissemination	24.740,00	0,00	24.740,00	2,52
10 Overheads *	63.112,00	0,00	63.112,00	6,44
11 Coordination Costs	11.732,80	0,00	11.732,80	1,20
Total	980.000,00	0,00	980.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

no co-founding

Budget Justification	
1 Staff Salary	No cost - personell involved
2 Researchers' Contracts	Research contracts for 24 months to conduct project's activities
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	No cost
3a.2 Equipment (buying)	No cost
3b Supplies	All UOs: cytokine-proteomic-metabolomic kits; ECMO consumables (cannula, insertion kit, oxygenator, biocompatible circuit, two-way reservoir priming bag); esophageal probe; bronchoalveolar lavage kit; pronation and CPAP masks-helmet-fixing devices



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

3c Model Costs	No cost
4 Subcontracts	U01; U02; U03; U04: Each Unit will contribute its own part to CRO subcontract
5 Patient Costs	U01 patients insurance; U02 - U03 - U04: no cost
6 IT Services and Data Bases	U01 - U02 - U03 - U04: Software for: 1 Cloud imaging; 2 Online randomization system and database for data collection; 3 upgraded wifi system for imaging sharing; 4 software for image anonymization
7 Travels	U01 - U02 - U03 - U04: Travel cost for meeting/congress/conference travel - Travels expenses for coordination of the project, participation at national /international meetings to communicate project results
8 Publication Costs	U01 - U02 - U03: Publication costs on open access journal
9 Dissemination	U01 - U02 - U03 - U04: Congress fee; congress organization
10 Overheads	U01 - U02 - U03 - U04: Overheads
11 Coordination Costs	U01: Investigator Meeting and other organization costs; U02 - U03 - U04: no cost

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Proposed total budget UO1 Institution: Ospedale San Raffaele - Milano (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	292.800,00	0,00	292.800,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	15.000,00	0,00	15.000,00	3,07
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	39.040,00	0,00	39.040,00	8,00
5 Patient Costs	30.000,00	0,00	30.000,00	6,15
6 IT Services and Data Bases	50.000,00	0,00	50.000,00	10,25
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	1,02
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	0,61
9 Dissemination	10.000,00	0,00	10.000,00	2,05
10 Overheads	31.427,20	0,00	31.427,20	6,44
11 Coordination Costs	11.732,80	0,00	11.732,80	2,40
Total	488.000,00	0,00	488.000,00	100,00

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Budget Justification	
1 Staff Salary	No cost - personell involved
2 Researchers' Contracts	Research contracts for 24 months to conduct project's activities
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	No cost
3a.2 Equipment (buying)	No cost
3b Supplies	All UOs: cytokine-proteomic-metabolomic kits; ECMO consumables (cannula, insertion kit, oxygenator, biocompatible circuit, two-way reservoir priming bag); esophageal probe; bronchoalveolar lavage kit; pronation and CPAP masks-helmet-fixing devices
3c Model Costs	no cost
4 Subcontracts	UO1 will contribute its own part to the CRO subcontract
5 Patient Costs	Patients insurance
6 IT Services and Data Bases	UO1 - UO2 - UO3 - UO4: Software for: 1- Cloud imaging; 2- Online randomization system and database for data collection; 3- upgraded wifi system for imaging sharing; 4- software for image anonymization
7 Travels	Travel cost for meeting/congress/conference travel - Travels expenses for coordination of the project, participation at national /international meetings to communicate project results
8 Publication Costs	Publication costs on open access journal
9 Dissemination	Congress fee; congress organization
10 Overheads	Overhead 7%
11 Coordination Costs	Investigator Meeting and other organization costs

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Proposed total budget UO2 Institution: AOU Cagliari (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.400,00	0,00	80.400,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	23.210,40	0,00	23.210,40	17,32
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	10.720,00	0,00	10.720,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	1.000,00	0,00	1.000,00	0,75
7 Travels	1.040,00	0,00	1.040,00	0,78
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	3,73
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	2,99
10 Overheads	8.629,60	0,00	8.629,60	6,44
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	134.000,00	0,00	134.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Budget Justification

1 Staff Salary	No cost
2 Researchers' Contracts	Research contracts for 24 months to conduct project's activities
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	No cost
3a.2 Equipment (buying)	No cost
3b Supplies	All UOs: cytokine-proteomic-metabolomic kits; ECMO consumables (cannula, insertion kit, oxygenator, biocompatible circuit, two-way reservoir priming bag); esophageal probe; bronchoalveolar lavage kit; pronation and CPAP masks-helmet-fixing devices
3c Model Costs	No cost
4 Subcontracts	UO2 will contribute its own part to the CRO subcontract
5 Patient Costs	No cost
6 IT Services and Data Bases	UO1 - UO2 - UO3 - UO4: Software for: 1- Cloud imaging; 2- Online randomization system and database for data collection; 3- upgraded wifi system for imaging sharing; 4- software for image anonymization
7 Travels	Travel cost for meeting/congress/conference travel - Travels expenses for coordination of the project, participation at national /international meetings to communicate project results
8 Publication Costs	Publication costs on open access journal
9 Dissemination	Congress fee; congress organization
10 Overheads	Overhead 7%
11 Coordination Costs	No cost

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Proposed total budget UO3 Institution: AOR San Carlo Potenza (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	154.800,00	0,00	154.800,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	47.204,80	0,00	47.204,80	18,30
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	20.640,00	0,00	20.640,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	1.000,00	0,00	1.000,00	0,39
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,16
8 Publication Costs	7.000,00	0,00	7.000,00	2,71
9 Dissemination	7.740,00	0,00	7.740,00	3,00
10 Overheads	16.615,20	0,00	16.615,20	6,44
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	258.000,00	0,00	258.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Budget Justification

1 Staff Salary	No cost
2 Researchers' Contracts	Research contracts for 24 months to conduct project's activities
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	No cost
3a.2 Equipment (buying)	No cost
3b Supplies	All UOs: cytokine-proteomic-metabolomic kits; ECMO consumables (cannula, insertion kit, oxygenator, biocompatible circuit, two-way reservoir priming bag); esophageal probe; bronchoalveolar lavage kit; pronation and CPAP masks-helmet-fixing devices
3c Model Costs	No cost
4 Subcontracts	UO3 will contribute its own part to the CRO subcontract
5 Patient Costs	No cost
6 IT Services and Data Bases	UO1 - UO2 - UO3 - UO4: Software for: 1- Cloud imaging; 2- Online randomization system and database for data collection; 3- upgraded wifi system for imaging sharing; 4- software for image anonymization
7 Travels	Travel cost for meeting/congress/conference travel - Travels expenses for coordination of the project, participation at national /international meetings to communicate project results
8 Publication Costs	Publication costs on open access journal
9 Dissemination	Congress fee; congress organization
10 Overheads	Overheads 7%
11 Coordination Costs	No cost

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Proposed total budget UO4 Institution: AOU Pisana (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	17.560,00	0,00	17.560,00	17,56
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	8.000,00	0,00	8.000,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	3.000,00	0,00	3.000,00	3,00
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	2,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	3,00
10 Overheads	6.440,00	0,00	6.440,00	6,44
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	100.000,00	0,00	100.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Budget Justification

1 Staff Salary	No cost
2 Researchers' Contracts	Research contracts for 24 months to conduct project's activities
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	No cost
3a.2 Equipment (buying)	No cost
3b Supplies	All UOs: cytokine-proteomic-metabolomic kits; ECMO consumables (cannula, insertion kit, oxygenator, biocompatible circuit, two-way reservoir priming bag); esophageal probe; bronchoalveolar lavage kit; pronation and CPAP masks-helmet-fixing devices
3c Model Costs	No cost
4 Subcontracts	UO4 will contribute its own part to the CRO subcontract
5 Patient Costs	No cost
6 IT Services and Data Bases	UO1 - UO2 - UO3 - UO4: Software for: 1- Cloud imaging; 2- Online randomization system and database for data collection; 3- upgraded wifi system for imaging sharing; 4- software for image anonymization
7 Travels	Travel cost for meeting/congress/conference travel - Travels expenses for coordination of the project, participation at national /international meetings to communicate project results
8 Publication Costs	No cost
9 Dissemination	Congress fee; congress organization
10 Overheads	Overheads 7%
11 Coordination Costs	No cost



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Principal Investigator Data

Cognome: DE BONIS

Nome: MICHELE

Genere: M

Codice fiscale: DBNMHL68L29G616Z

Documento: Carta d'identità, Numero: AU1170382

Data di nascita: 29/07/1968

Luogo di nascita: Pietragalla

Provincia di nascita: PZ

Indirizzo lavorativo: Via Olgettina, 48

Città: Milano

CAP: 20132

Provincia: MI

Email: debonis.michele@hsr.it

Altra email: debonis.michele@hsr.it

Telefono: +393358418152

Qualifica: Associate Professor

Struttura: Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare

Istituzione: Università Vita-Salute San Raffaele

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No

Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università Vita-Salute San Raffaele

Nome istituzione SSN: Ospedale San Raffaele

Tipo contratto: Professore Associato 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 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376796

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: DE BONIS MICHELE

Project validation result

Aim 2: To clarify whether a specific serum cytokine profiling is associated with increased lung frailty in course of ARDS.

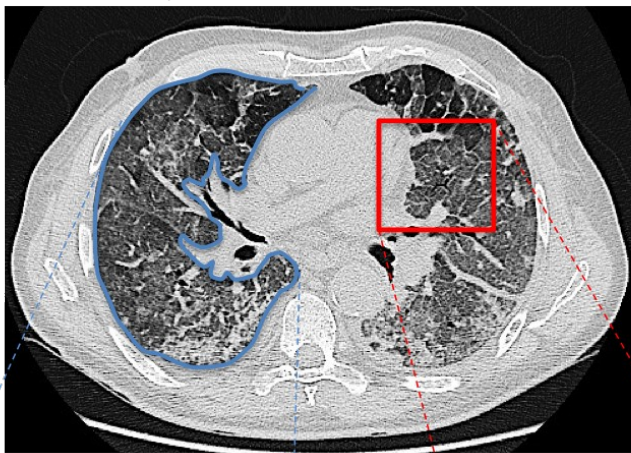
Task 2.1 - Identification of CRO + Patients insurance		
Task 2.2 - Monitoring following national and international guidelines, declaration of Helsinki, GCP		
Task 2.3 - Development of data entry form (eCRF) and recruitment web-site system		
Task 2.4 - Purchasing of lab components for analysis (as per protocol)		
Task 2.5 - Patients recruitment and data collection		
Task 2.6 - Statistical analysis		

Aim 3: To construct and apply a specific management algorithm for patients diagnosed (based upon the findings of the first two aims) with a novel ARDS sub phenotype characterized by increased lung frailty.

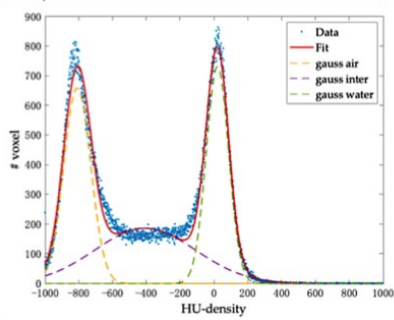
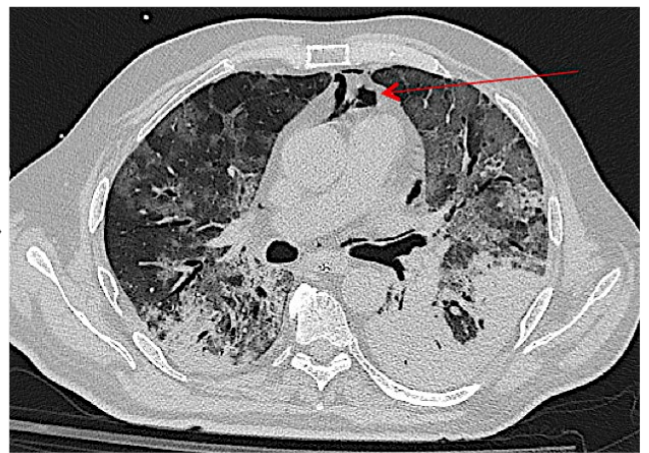
Task 3.1 - Identification of CRO + Patients insurance		
Task 3.2 - Monitoring following national and international guidelines, declaration of Helsinki, GCP		
Task 3.3 - Development of data entry form (eCRF) and recruitment web-site system		
Task 3.4 - Patients recruitment and data collection		

Task 3.5 - Statistical analysis		
Task 3.6 - Investigator meeting		
Common activities to all 4 Units and AIMS		
Contract of study personnel and renewal		
Involvement of other interested centers		
Ethical committee approval for all centers		

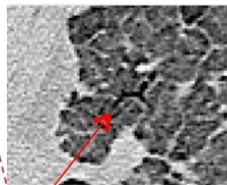
T_0 – BASELINE CT SCAN



T_1 – BAROTRAUMA OCCURRENCE



HU histogram



Macklin effect