

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Delibera n. 903 del 3/10/2023

Proposta n. 1002 del 2023

Oggetto: ACCORDO DI COLLABORAZIONE TRA L'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PISA E LE UNITÀ OPERATIVE PARTNER PARTECIPANTI AL PROGETTO DI RICERCA PNRR-MAD-2022-12375733 "EXTREME PHENOTYPES TO IDENTIFY THE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WHO ARE SUSCEPTIBLE OR RESISTANT TO COMPLICATIONS AND TO REVEAL THE MECHANISMS (EXTREME T2D)"- FONDI "NEXT GENERATION UE" CODICE CUP MASTER D55E22000720006 – CODICI AZIENDALI: CAP PNRR1905 - CDC 19050100 – UDP 1905PNRR-PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR) - MISSIONE 6-COMPONENTE-2 INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN. APPROVAZIONE SCHEMA.

Responsabile del Procedimento: Becherini Benedetta

Dirigente: Becherini Benedetta

Struttura competente: CLINICAL TRIAL CENTER (CTC)

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

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

Deliberazione del Direttore Generale

Struttura organizzativa proponente: CLINICAL TRIAL CENTER (CTC)

Responsabile del procedimento: Dr.ssa Benedetta Becherini
(Documento Firmato Digitalmente)

(Documento Firmato Digitalmente) **Il Dirigente** Dr.ssa Benedetta Becherini

OGGETTO: Accordo di collaborazione tra l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa e le Unità Operative Partner partecipanti al Progetto di Ricerca PNRR-MAD-2022-12375733 "*Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms* (EXTREME T2D)" - fondi "*Next Generation UE*" Codice CUP Master D55E22000720006 – Codici Aziendali: CAP PNRR1905 - CDC 19050100 – UDP 1905PNRR-Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) - Missione 6-Componente-2 Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN. Approvazione schema.

IL RESPONSABILE CLINICAL TRIAL CENTER - CTC

Richiamate le Delibere Aziendali n.384 del 03.05.2023 e n.796 del 30.08.2023 con le quali è stato:

- preso atto dell'ammissione al finanziamento del Progetto di Ricerca PNRR-MAD-2022-12375733 dal titolo "*Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms* (EXTREME T2D)" nell'ambito dell'Avviso pubblico per la presentazione e selezione dei progetti di ricerca da finanziare attraverso fondi "*Next Generation Eu*" per la realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 –Componente 2 – Investimento 2.1., che vede l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa (a seguire AOUP) come Capofila e il Prof. Andrea Natali, Responsabile SOD Dietologia Univ., come Responsabile Scientifico/Principal Investigator-PI del Progetto di ricerca;
- preso atto della Convenzione attuativa sottoscritta in data 22.12.2022 tra la Direzione Generale della Ricerca ed Innovazione in Sanità del Ministero della Salute, Regione Toscana, e per presa visione ed accettazione dal Principal Investigator della ricerca, il Prof. Andrea Natali, per la definizione delle regole e dei criteri generali di attuazione del suddetto Progetto di ricerca;
- preso atto della Convenzione Operativa sottoscritta tra Regione Toscana (Destinatario Istituzionale), AOUP (Ente attuatore/Capofila) e per presa visione ed accettazione dal Principal Investigator della ricerca, il Prof. Andrea Natali, finalizzata a regolare i rapporti tra le parti per il buon andamento del Progetto di Ricerca;

Evidenziato che il finanziamento complessivo riconosciuto dal Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca e della Innovazione in Sanità, per la realizzazione del Progetto è pari a € **766.227,00** (Euro settecentosessantaseimiladuecentoventisette/00) e che il progetto prevede, oltre al Capofila AOUP, il coinvolgimento delle seguenti Unità Operative Partner:

- **U.O.2** Azienda Rilievo Nazionale Alta specialità (ARNAS) Garibaldi (Responsabile Scientifico Prof.ssa Lucia Frittitta) cui è stato attribuito un finanziamento pari ad € 149.800,00 (centoquarantanovemilaottocento/00);
- **U.O.3** Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Consorziato di Bari (Responsabile Scientifico Prof. Luigi Laviola) cui è stato attribuito un finanziamento pari ad € 171.628,00 (centosettatunomilaseicentoventotto/00);
- **U.O.4** Università di Siena (Responsabile Scientifico, Prof. Guido Sebastiani) cui è stato attribuito un finanziamento pari ad € 166.278,00 (centosessantaseimiladuecentosettantotto/00);

Precisato che il progetto di durata biennale, ha avuto inizio in data 20.05.2023 e terminerà in data 19.05.2025, salvo eventuale proroga approvata con autorizzazione del Ministero della Salute;

Considerato che, per il corretto svolgimento delle attività progettuali, si rende necessario disciplinare i rapporti di collaborazione, giuridici ed economici, con le Unità Operative Partner tramite apposito accordo di collaborazione che richiama le regole, gli obblighi e i criteri generali previsti nella Convenzione attuativa e nella Convenzione Operativa di cui sopra;

Stabilito che per lo svolgimento delle attività di ricerca l'AOUP, subordinatamente all'effettivo incasso del finanziamento, si impegna a corrispondere alle Unità Operative Partner, gli importi previsti ed approvati nelle schede di budget di spesa del Progetto di ciascuna Unità Operativa partecipante secondo il seguente schema:

- massimo 40% al momento della comunicazione dell'inizio delle attività di ricerca e del codice unico del progetto, a titolo di anticipazione;
- una quota a rimborso per un massimo complessivo (compresa la prima quota erogata) pari all'80%, dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, dalla relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, previa richiesta di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute, come risultanti dal sistema "ReGiS" di cui all'articolo 1, comma 1043, dalla legge 30 dicembre 2020, n.178;
- il saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, previa richiesta del pagamento finale attestante la conclusione del Progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio "ReGiS".

Rilevato che ciascuna Unità Operativa Partner si impegna a gestire la quota di finanziamento ad esse assegnata nel rispetto dei criteri di ammissibilità delle spese, come previsto nel Bando e nelle Linee Guida per la determinazione dei costi e la rendicontazione delle spese e secondo quanto dettagliatamente descritto agli artt. 6 e 10 dello schema dell'accordo di collaborazione;

Presa visione dello schema dell'accordo di collaborazione (allegato A) condiviso con le Unità Operative Partner, che disciplina modalità e termini del rapporto, e ritenuto opportuno procedere alla sua approvazione e successiva sottoscrizione;

Evidenziato che il Dirigente Proponente, con la sottoscrizione della proposta di cui al presente atto, dichiara, sotto la propria responsabilità ai sensi ed agli effetti degli artt. 47 e 76 del DPR 28.12.2000 n.445, che in relazione alla presente procedura/proposta non si trova in condizioni di incompatibilità di cui all'art. 35Bis del D.Lgs. n. 165/2001 né sussistono conflitti di interessi di cui agli artt. 6Bis della L. 241/90 ed agli artt. 6, 7 e 14 del DPR 62/2013;

Ravvisata la necessità di conferire al presente atto l'immediata eseguibilità ai sensi dell'art.42 comma 4, della LRT n.40/2005 e ss.mm.ii, stante la necessità di formalizzare con la sottoscrizione dell'accordo l'adempimento delle attività progettuali per le Unità Operative partner;

PROPONE

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

1. Di concludere l'accordo di collaborazione tra l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa e le Unità Operative Partner (Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialità (ARNAS) Garibaldi, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Consorziato di Bari e Università di Siena) partecipanti al Progetto di Ricerca PNRR-MAD-2022-12375733 "*Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms* (EXTREME T2D)" con Responsabile Scientifico/Principal Investigator-PI del Progetto di ricerca, il Prof.Andrea Natali, Responsabile SOD Dietologia Univ., e decorrenza dalla data di ultima sottoscrizione e durata fino alla conclusione delle attività progettuali;
2. Di approvare lo schema dell'accordo di collaborazione, condiviso tra le parti (allegato A al presente atto a formarne parte integrante e sostanziale) e di procedere conseguentemente alla sua sottoscrizione;

3. Di evidenziare che per lo svolgimento delle attività di ricerca, l'AOUP provvederà ad erogare alle Unità Operative Partner, subordinatamente all'effettivo incasso del finanziamento, gli importi previsti ed approvati nelle schede di budget del progetto, secondo le modalità indicate nell'art.5 dello schema dell'accordo di collaborazione;
4. Di rilevare che gli importi previsti per ciascuna Unità Operativa Partner saranno imputati sul conto 51010061 "servizi non sanitari da pubblico finanziati da progetti/fondi" del Bilancio di esercizio per l'anno di competenza;
5. Di precisare che per la gestione economica del progetto sono stati creati i seguenti codici aziendali: CAP PNRR1905 - CDC 19050100 – UDP 1905PNRR 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 MASTER D55E22000720006 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;
6. Di confermare che il Responsabile Scientifico e Coordinatore del Progetto, Prof. Andrea Natali - Responsabile SOD Dietologia Univ, Dipartimento Area Medica e Oncologica- opererà in raccordo con Clinical Trial Center e con il Referente Amministrativo del DAI Area Medica e Oncologica, dando atto che al medesimo competono specifiche funzioni di cui alla regolamentazione aziendale in materia di contributi finalizzati;
7. Di trasmettere il presente atto deliberativo al Responsabile Scientifico del progetto, al Direttore della UO Gestioni Economiche e Finanziarie, al Referente Amministrativo del DAI Area Medica e Oncologica e al "Gruppo di Lavoro AOUP Rendicontazione del PNRR" per gli adempimenti di rispettiva competenza;
8. Di dichiarare il presente atto immediatamente eseguibile, ai sensi dell'art.42 comma 4, della LRT n.40/2005 e ss.mm.ii, stante la necessità di formalizzare con la sottoscrizione dell'accordo l'adempimento delle attività progettuali per le Unità Operative Partner;
9. Di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42 comma 2 della Legge Regionale Toscana 24 febbraio del 2005 n.40 e ss.mm.ii.;

IL DIRETTORE GENERALE

Letta e valutata la sopraesposta proposta, presentata dal Dirigente in frontespizio indicato;

Preso atto che il Dirigente proponente la presente deliberazione sottoscrivendola attesta che lo stesso, a seguito della istruttoria effettuata, 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

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

1. Di concludere l'accordo di collaborazione tra l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa e le Unità Operative Partner (Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialità (ARNAS) Garibaldi, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Consorziato di Bari e Università di Siena) partecipanti al Progetto di Ricerca PNRR-MAD-2022-12375733 "*Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms* (EXTREME T2D)" con Responsabile Scientifico/Principal Investigator-PI del Progetto di ricerca, il Prof. Andrea Natali, Responsabile SOD Dietologia Univ., e decorrenza dalla data di ultima sottoscrizione e durata fino alla conclusione delle attività progettuali;

2. Di approvare lo schema dell'accordo di collaborazione, condiviso tra le parti (allegato A al presente atto a formarne parte integrante e sostanziale) e di procedere conseguentemente alla sua sottoscrizione;
3. Di evidenziare che per lo svolgimento delle attività di ricerca, l'AOUP provvederà ad erogare alle Unità Operative Partner, subordinatamente all'effettivo incasso del finanziamento, gli importi previsti ed approvati nelle schede di budget del progetto, secondo le modalità indicate nell'art.5 dello schema dell'accordo di collaborazione;
4. Di rilevare che gli importi previsti per ciascuna Unità Operativa Partner saranno imputati sul conto 51010061 "servizi non sanitari da pubblico finanziati da progetti/fondi" del Bilancio di esercizio per l'anno di competenza;
5. Di precisare che per la gestione economica del progetto sono stati creati i seguenti codici aziendali: CAP PNRR1905 - CDC 19050100 – UDP 1905PNRR 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 MASTER D55E22000720006 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;
6. Di confermare che il Responsabile Scientifico e Coordinatore del Progetto, Prof. Andrea Natali - Responsabile SOD Dietologia Univ, Dipartimento Area Medica e Oncologica- opererà in raccordo con Clinical Trial Center e con il Referente Amministrativo del DAI Area Medica e Oncologica, dando atto che al medesimo competono specifiche funzioni di cui alla regolamentazione aziendale in materia di contributi finalizzati;
7. Di trasmettere il presente atto deliberativo al Responsabile Scientifico del progetto, al Direttore della UO Gestioni Economiche e Finanziarie, al Referente Amministrativo del DAI Area Medica e Oncologica e al "Gruppo di Lavoro AOUP Rendicontazione del PNRR" per gli adempimenti di rispettiva competenza;
8. Di dichiarare il presente atto immediatamente eseguibile, ai sensi dell'art.42 comma 4, della LRT n.40/2005 e ss.mm.ii, stante la necessità di formalizzare con la sottoscrizione dell'accordo l'adempimento delle attività progettuali per le Unità Operative Partner;
9. Di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42 comma 2 della Legge Regionale Toscana 24 febbraio del 2005 n.40 e ss.mm.ii.;

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)



ACCORDO DI COLLABORAZIONE

per la realizzazione del Progetto di Ricerca dal titolo *“Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms (EXTREME T2D)”* – Principal Investigator: Prof. **Andrea Natali**– codice progetto **PNRR-MAD-2022-12375733-CUP Master: D55E22000720006**

TRA

L'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana di seguito (“Capofila” e/o “A.O.U.P.”), con sede in Via Roma 67 – 56126 Pisa (PI),(C.F./P.IVA 01310860505) legalmente rappresentata dalla Dott.ssa _____, domiciliata per la carica presso la sede legale dell'Azienda, la quale interviene in questo atto non in proprio, ma in veste di Direttore Generale dell'Azienda medesima, in esecuzione della delibera n. _____, con la quale è stata disposta la stipula del presente accordo approvandone lo schema;

E

Azienda di Rilievo Nazionale Alta Specialità (ARNAS) Garibaldi con sede legale in Piazza Santa Maria di Gesù n.5, 95124, Catania , (C.F./P.IVA 04721270876) in persona del Dott._____ elettivamente domiciliato per la carica presso la sede della stessa;

AOU Policlinico Consorziale di Bari, con sede legale in via P.zza Giulio Cesare n.11 – 70124 Bari, P.IVA 04846410720 in persona del Dott._____ elettivamente domiciliato per la carica presso la sede della stessa;

Università di Siena, con sede legale in via Banchi di Sotto n.56, 53100 Siena (C.F. 80002070524/P.IVA 00273530527), in persona del Prof._____ elettivamente domiciliato per la carica di Rettore presso la sede della stessa;

(di seguito congiuntamente le “Unità Operative/Parti” e disgiuntamente l’“Unità

Operativa/ la Parte/ Partner”)

PREMESSO CHE :

- A.O.U.P. ha presentato domanda per il finanziamento del Progetto di Ricerca dal titolo *“Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms (EXTREME T2D)”* (di seguito il “Progetto”), nell’ambito dell’Avviso Pubblico per la presentazione e selezione dei progetti di ricerca da finanziare tra gli obiettivi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza 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- Missione 6 – Componente 2, Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN (di seguito il “Bando”);

- con delibera della Giunta Regionale n.488 del 26/04/2022, Regione Toscana deliberava di partecipare in qualità di Soggetto Proponente/Destinatario Istituzionale al suddetto Bando, dando mandato al competente *“Settore Ricerca e Investimenti in ambito sanitario”* della Direzione Sanità, Welfare e Coesione Sociale, di mettere in atto le procedure necessarie per la validazione delle proposte progettuali pervenute, secondo quanto specificatamente previsto dall’Avviso;

- con decreto dirigenziale n.14576 del 20/07/2022 Regione Toscana ha disposto la validazione e l’invio al Ministero della Salute di 17 proposte progettuali, tra cui il Progetto in oggetto, in qualità di Soggetto Proponente/Destinatario Istituzionale;

- in data 28/10/2022 sono state pubblicate dal Ministero della Salute le graduatorie dei progetti ammessi a finanziamento nell’ambito PNRR- Missione 6 – Componente 2, Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN;

- con nota del Ministero della Salute del 13/12/2022, pervenuta a mezzo WorkFlow

ricerca, è stata comunicata l'ammissione a finanziamento del Progetto PNRR-MAD-

2022-12375733 dal titolo "*Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are*

susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms (EXTREME T2D)" per un

importo complessivo di euro 766.227,00 (Euro

settecentosessantaseimiladuecentoventisette/00), (di seguito il "Finanziamento");

- per regolamentare lo svolgimento del Progetto, è stata stipulata in data 22/12/2022

apposita Convenzione (di seguito anche "Convenzione", sub. Allegato 1 al presente

Accordo di collaborazione che qui si intende integralmente richiamata) tra il Ministero

della Salute, Regione Toscana e, per presa visione e accettazione dal Prof. Andrea Natali,

Principal Investigator e Responsabile Scientifico della conduzione del Progetto (di

seguito indicato come P.I.). In particolare la Convenzione disciplina, tra l'altro: lo

svolgimento del Progetto ad opera del Capofila e delle Unità Operative, ognuno per le

parti di propria competenza e secondo quanto indicato nel Progetto, modalità e termini

di erogazione del Finanziamento, le procedure di monitoraggio e rendicontazione delle

spese, nonché le procedure di variazione e proroga del Progetto;

- in data 08/05/2023 è stata conseguentemente sottoscritta apposita Convenzione

Operativa tra Regione Toscana (Destinatario Istituzionale del Progetto) e Azienda

Ospedaliero-Universitaria Pisana (Ente attuatore e Capofila) e per presa visione ed

accettazione dal P.I. secondo lo schema approvato con decreto dirigenziale Regione

Toscana n.6012 del 17/03/2023;

- il Comitato Etico Regionale per la sperimentazione Clinica della Toscana-sezione Area

Vasta Nord Ovest - ha espresso parere favorevole allo svolgimento dello studio in

oggetto nella seduta del 02/02/2023;

- le Parti intendono, con il presente Accordo di collaborazione (di seguito il “Accordo”) disciplinare modalità e termini della collaborazione tra le medesime al fine della realizzazione del Progetto, nel rispetto dei termini di cui alla Convenzione e dell’Avviso Pubblico del 20/04/2022.

TUTTO CIÒ PREMESSO, LE PARTI COME SOPRA RAPPRESENTATE,

CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE

Articolo 1 Premesse e Oggetto

1.1 Le premesse e gli allegati formano parte integrante e sostanziale del presente Accordo.

Il presente Accordo disciplina la collaborazione tra le parti per la realizzazione del Progetto di Ricerca “*Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms (EXTREME T2D)*”; le parti dichiarano di accettare integralmente il contenuto dell’Accordo, impegnandosi quindi al pieno rispetto del medesimo.

Articolo 2 Responsabili Scientifici

2.1 Per le finalità di cui al presente Accordo i Responsabili Scientifici sono:

- per la **UO 1** A.O.U.P. : Prof. Andrea Natali, Responsabile SOD Dietologia Univ. dell’A.O.U.P.;
- per la **UO 2** Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialità (ARNAS) Garibaldi: Prof.ssa Lucia Frittitta, Dirigente Medico in Convenzione di Clinicizzazione con l’Università di Catania;
- per la **UO 3** AOU Policlinico Consorziale di Bari: Prof. Luigi Laviola, professore Ordinario U.O.C. Endocrinologia;
- per la **UO 4** Università di Siena: il Prof. Guido Sebastiani;

2.2 Le Parti si impegnano a svolgere il Progetto nel pieno rispetto delle normative

applicabili e previo ottenimento nelle necessarie autorizzazioni – se richiesto dalla natura dello stesso – da parte delle autorità competenti (i.e. Comitato Etico). In aggiunta a quanto precede le Parti si impegnano a stipulare appositi accordi, ove dalla natura delle attività di cui al Progetto si rendessero necessari:

- per il trasferimento dei dati e/o materiali;

- per la regolamentazione dell'accesso di personale di una Parte presso le strutture dell'altra.

2.3 Le Parti si impegnano espressamente – ciascuno per quanto di competenza - al rispetto dei principi e delle disposizioni di cui agli artt. 4 e 5 della Convenzione.

Articolo 3 Durata

3.1 Le parti convengono che il presente Accordo ha decorrenza dalla Data Effettiva riportata al successivo punto e resterà in vigore fino a completo esaurimento delle attività previste per l'esecuzione del Progetto.

3.2 Le attività progettuali hanno avuto inizio il 20 maggio 2023 (“Data Effettiva”) e termineranno il 19 maggio 2025, salvo eventuale proroga di sei mesi approvata dal Ministero della Salute come previsto dall’art. 10 della Convenzione.

3.3 Le Parti convengono che in caso di proroga del Progetto, secondo i termini indicati nella Convenzione (art.12), il presente Accordo si intende prorogato per un periodo di egual durata; del pari, in caso di cessazione anticipata del Progetto e/o della Convenzione, anche il presente Accordo si intenderà cessato in pari data.

Articolo 4 Variazioni al progetto

4.1 Qualora un Partner intenda proporre variazioni relativamente alle attività di ricerca di propria competenza, fermo restando gli obiettivi del progetto approvato, dovrà comunicarlo per iscritto tempestivamente al P.I. e al Capofila, in modo che lo stesso possa provvedere a presentare la richiesta di modifica del piano esecutivo secondo i

termini e le modalità indicate nell'art.11 co.1 della Convenzione. In ogni caso le modifiche proposte non devono comportare un aumento del finanziamento a carico del Ministero della Salute.

4.2 Eventuali variazioni progettuali saranno efficaci solo dopo l'accoglimento e l'autorizzazione scritta del Ministero della Salute. Modifiche attuate senza la preventiva autorizzazione possono comportare la sospensione del finanziamento o la risoluzione della convenzione con il conseguente recupero di tutto l'importo erogato.

Articolo 5 Corrispettivo e modalità di erogazione

5.1 Le Parti convengono che il Finanziamento sarà erogato da Regione Toscana (Destinatario Istituzionale) al Capofila secondo le modalità e i termini di cui all'art. 10 della Convenzione che prevede il seguente schema:

- massimo 40% al momento della comunicazione dell'inizio dell'attività di ricerca e del codice unico del progetto, a titolo di anticipazione;

- una quota a rimborso per un massimo complessivo (compresa la prima quota erogata) pari all'80%, dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, previa richiesta di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute, come risultanti dal sistema "ReGiS" di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n.178;

- il saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, previa richiesta del pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio "ReGiS".

5.2 A seguito dell'effettiva ricezione delle quote di finanziamento da parte della Regione Toscana, A.O.U.P. potrà trasferire le rispettive quote alle Unità Operative, in regime di esclusione dal campo IVA, ai sensi del DPR 633/1972 e successive modificazioni, in

quanto ricadono nella gestione dei fondi stanziati per attività di ricerca. Questa specifica destinazione esclude l'utilizzo per fini diversi da quelli stabiliti nel piano economico del Progetto.

5.3 Le Unità Operative si impegnano a gestire la quota di finanziamento ad esse assegnata. Non è permesso alle Unità Operative il trasferimento, parziale o totale a soggetti terzi dei fondi a esse assegnati.

5.4 Laddove non vengano rispettati i termini previsti in Convenzione e riportati nel presente Accordo, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi al Capofila le Unità Operative esonerano A.O.U.P. da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nel trasferimento delle somme spettanti.

Articolo 6 Monitoraggio e rendicontazione spese

6.1 Ciascuna Unità Operativa è tenuta a svolgere le attività scientifiche di propria pertinenza secondo le modalità, i contenuti e i costi delineati nel Progetto e in conformità agli obblighi previsti dagli artt. 5 e 6 della Convenzione e nel rispetto degli obiettivi delineati dalle milestone di Progetto.

6.2 Ciascuna Unità Operativa dovrà rispettare i criteri per l'ammissibilità delle spese, come previsto all'art.10 Spese ammissibili del Bando, individuando le tipologie di spese ammesse e previste nelle Linee Guida per la determinazione dei costi e la rendicontazione delle spese (Allegato 2).

6.3 Ciascuna Unità Operativa opera sul sistema informatico "ReGiS" per quanto di propria competenza e secondo le modalità previste in Convenzione art. 5 comma 13, al fine di adempiere agli obblighi di monitoraggio, rendicontazione e controllo delle misure e del Progetto.

Così come previsto dagli artt. 6, 7, 8 della Convenzione, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili da parte dall'Unità di Missione per

l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della Salute, ciascuna Unità Operativa è tenuta a registrare su base bimestrale, secondo le indicazioni del Capofila, salvo diverse indicazioni del Ministero della Salute, 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 pagamento.

6.4 Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca, e comunque non oltre 10 giorni da tale termine, ciascuna Unità Operativa dovrà inviare a A.O.U.P. la Relazione intermedia scientifica (sottoscritta digitalmente dal proprio Legale Rappresentante e dal Responsabile Scientifico) contenente la descrizione delle attività progettuali svolte da cui risulti lo stato avanzamento lavori (SAL) ed il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel Progetto approvato, come da art.7 della Convenzione.

Il Capofila provvederà conseguentemente a trasmettere a Regione Toscana la Relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca contenente la descrizione delle attività progettuali svolte complessivamente e dalle singole Unità Operative. Tale relazione conterrà una sintesi, a cura del Principal Investigator, che illustri, nella globalità, lo stato di avanzamento dei lavori.

6.5 Al termine di 24 mesi, e comunque non oltre 10 giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca, fatta salva l'eventuale concessione della proroga della durata delle attività progettuali, ciascuna Unità Operativa dovrà inviare a A.O.U.P. la Relazione scientifica finale, sottoscritta digitalmente dal proprio Legale Rappresentante e dal Responsabile Scientifico, contenente:

- quanto posto in essere anche da eventuali Enti co-finanziatori, che documenti 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;
- indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate;
- la rendicontazione economica finale delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
- 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.

Il Capofila trasmetterà la documentazione di cui sopra alla Regione Toscana che a sua volta la invierà al Ministero della Salute Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità per la verifica tecnico scientifica.

6.6 Le Parti riconoscono ed accettano che il Ministero della Salute, in ossequio alle previsioni di cui alla Convenzione, ha facoltà di chiedere informazioni e documentazione integrativa in ogni momento ed anche durante lo svolgimento del Progetto.

Ciascuna Unità Operativa avrà cura nel custodire la documentazione di supporto prodotta e si impegna a rendere la stessa disponibile in caso di richieste da parte del Ministero della Salute e degli Organi di controllo e verifica del PNRR.

Nel caso in cui il Ministero della Salute richieda informazioni e/o eventuale documentazione integrativa, ciascuna Unità Operativa è tenuta a fornire riscontro entro e non oltre i successivi 7 giorni, sulla base di quanto richiesto (art. 8).

In caso di parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo, il Ministero della Salute 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.

6.7 Le Parti convengono di aver preso atto che il Ministero della Salute:

- rimborserà unicamente le somme effettivamente spese entro il termine di scadenza, secondo le rendicontazioni prodotte e che, pertanto, il Capofila erogherà a ciascuna Unità Operativa le rate di finanziamento sulla base delle somme effettivamente approvate dal Ministero;

- applicherà le decurtazioni di cui all'art. 8, commi 5-6, ove vengano superati i termini di trasmissione della documentazione richiesta. Le medesime decurtazioni saranno, dunque, applicate alla/e Unità Operativa/e responsabili del mancato rispetto dei predetti termini.

Articolo 7 Proprietà e diffusione dei risultati

7.1 Ciascuna Parte resterà unico titolare dei dati, conoscenze, invenzioni, materiali, know-how e diritti di proprietà industriale e intellettuale relativi:

- alle proprie conoscenze pregresse, cioè generate prima della stipula del presente Protocollo (“Background”);

- alle proprie conoscenze parallele, cioè generate durante il periodo di validità del presente Protocollo ma non oggetto dello stesso (“Sideground”).

7.2 I dati, i risultati, le conoscenze, il know-how e le invenzioni, ancorché non brevettabili o non brevettate, generati, concepiti nell'ambito del Progetto saranno di proprietà della Parte che ha eseguito le attività da cui derivano gli stessi.

7.3 Nel caso in cui i Risultati siano stati concepiti, attuati e sviluppati da più Parti (di seguito “Contitolari”), queste saranno titolari in via congiunta di detti Risultati e comunque di ogni relativo diritto di proprietà intellettuale. La proprietà dei Risultati congiunti sarà ripartita in misura proporzionale al contributo inventivo di ciascun Contitolare.

In caso di brevetti o altro diritto di privativa industriale relativi a Risultati congiunti, i co-titolari si accorderanno mediante stipula di un separato accordo interistituzionale su titolarità, modalità di protezione e valorizzazione del trovato a titolarità congiunta, nonché ripartizione degli oneri e degli eventuali proventi derivanti dal loro sfruttamento, in conformità con i rispettivi regolamenti interni, nonché nel rispetto della normativa vigente e dandone preventiva comunicazione al Ministero.

Laddove taluna Parte contitolare non intenda proteggere, sotto il profilo della proprietà intellettuale, i Risultati Congiunti, dovrà darne comunicazione scritta alle altre Parti che potranno procedere alla protezione dei Risultati Congiunti previo accordo scritto con la Parte non interessata alla protezione in ordine alla cessione della sua quota di comproprietà sui Risultati Congiunti. Le Parti che intendono proteggere i Risultati Congiunti diverranno proporzionalmente titolari della quota del rinunciatario.

Ciascuna Parte ha diritto di usare liberamente i Risultati Congiunti per i propri scopi di ricerca e insegnamento, purché detto uso avvenga con modalità tali da non pregiudicare le azioni di tutela o valorizzazione poste in essere dalle Parti.

7.4 I Responsabili Scientifici delle Parti dovranno, prontamente e reciprocamente, comunicare i trovati suscettibili di protezione derivanti dai Risultati raggiunti nello svolgimento delle attività.

7.5 Stante quanto sopra resta fermo il diritto morale degli autori di venire riconosciuti quali inventori ai sensi della vigente normativa in materia di diritti di proprietà intellettuale.

7.6 Nel caso in cui s'intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati, la/le Parte/i deve/no assicurare la possibilità di fruirne ai soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale e darne preventiva comunicazione alla Regione Toscana.

7.7 Le Parti si impegna a garantire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia sul web che sui social media.

7.8 Nell'ipotesi di Risultati realizzati congiuntamente, in piena ed effettiva collaborazione, le Parti si impegnano ad effettuare congiuntamente le pubblicazioni, purché tali pubblicazioni non compromettano la protezione dei Risultati e/o non contengano Informazioni riservate delle altre Parti. A tale scopo, le Parti si impegnano ad informarsi reciprocamente almeno trenta (30) giorni prima della sottomissione del manoscritto o di Risultati mediante deposito di domande di brevetto o altra privativa e/o la rimozione di Informazioni Riservate. Qualora entro tale termine non pervengano osservazioni o commenti scritti, la pubblicazione/divulgazione potrà avvenire liberamente. Le pubblicazioni dovranno riportare il nominativo degli autori che hanno contribuito ai Risultati oggetto delle pubblicazioni, secondo gli standard scientifici e accademici.

Nell'ipotesi di Risultati realizzati e costituiti da contributi delle Parti autonomi e separabili, ancorché organizzabili in forma unitaria, ciascuna Parte potrà autonomamente pubblicare e/o rendere noti i Risultati dei propri studi, ricerche, riconoscendo espressamente il contributo delle altre Parti e dandone opportuna comunicazione. Nel caso in cui tali pubblicazioni dovessero contenere dati ed informazioni resi noti da una Parti alle altre confidenzialmente, la/e Parte/i che intendono divulgare tali dati e informazioni dovranno chiedere preventiva autorizzazione scritta alle altre Parti.

7.9 Le Parti convengono che qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca - per le 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/Funded by the European Union - Next Generation EU - NRRP M6C2 - Investment 2.1 Enhancement and strengthening of biomedical research in the NHS", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.

7.10 Le parti riconoscono e accettano che il Ministero della Salute 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.

7.11 Le parti convengono che 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.

7.12 La Regione Toscana e il Ministero della Salute potranno 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. A tal proposito, ciascuna delle Parti conviene che l'obbligo di riservatezza nel trattamento dei risultati acquisiti nell'ambito del progetto è fondamentale nell'espletamento dell'attività relativa all'utilizzo e allo sfruttamento degli stessi, ivi compreso l'eventuale deposito di titoli di proprietà intellettuale a essi correlati.

7.13 Nessuna delle Parti utilizzerà o registrerà in alcun modo e forma la denominazione sociale, i marchi, i loghi o altri segni distintivi dell'altra Parte senza previo consenso scritto dell'altra Parte.

Art. 8 Diritti di accesso alle conoscenze

8.1 Ciascuna Parte ha accesso libero, non esclusivo, gratuito, senza diritto di sub-licenza, limitato alla durata e alla realizzazione delle attività oggetto del presente Accordo, alle informazioni, conoscenze tecniche preesistenti ed ai diritti di proprietà intellettuale a queste riferite, detenute dalle altre Parti prima della sottoscrizione dell'Accordo e necessarie per lo svolgimento delle attività, ad eccezione di quelle eventualmente stabilite nel Progetto. Qualsiasi accesso al Background per ragioni diverse da quelle sopra indicate dovrà essere negoziato con accordo separato; resta inteso che la Parte titolare del Background non sarà obbligata a concedere accesso al proprio Background per ragioni diverse da quelle del presente Protocollo.

Articolo 9 Protezione dei dati personali

9.1 In conformità a quanto previsto dal D.Lgs. n.196 del 30 giugno 2003 e successive modifiche ed integrazioni, nonché dal Regolamento 2016/679/UE i dati personali trattati nel corso dello svolgimento del Progetto saranno trattati rispettivamente da ciascuna Parte per le sole finalità indicate nell'Accordo e nel Progetto ed in modo strumentale all'espletamento degli stessi, nonché per adempiere ad eventuali obblighi di legge, della normativa comunitaria e/o prescrizioni del Garante per la protezione dei dati personali e saranno trattati, con modalità manuali e/o automatizzate, secondo principi di liceità e correttezza ed in modo da tutelare la riservatezza e i diritti riconosciuti, nel rispetto di adeguate misure di sicurezza e di protezione dei dati anche sensibili o idonei a rivelare lo stato di salute, previsti dal Codice Privacy e dal Regolamento UE.

9.2 In particolare, ciascuna Parte si impegna sin d'ora, nel caso per l'esecuzione del Progetto sia tenuta a trattare dati personali di terzi per conto dell'altra Parte, a farsi designare da quest'ultima quale Responsabile del Trattamento a norma dell'art.28 del

Regolamento UE. Allo stesso modo, ove dalle dinamiche di esecuzione del Progetto emergesse una forma di contitolarità dei trattamenti dei dati personali di terzi da parte di entrambe le Parti, queste ultime si impegnano a sottoscrivere un Accordo di contitolarità a norma dell'art. 26 del Regolamento UE e a rispettare gli obblighi di informativa verso gli interessati.

Articolo 10 Anticorruzione e Trasparenza

10.1 Le Parti, si impegnano al rispetto della normativa nazionale sulla prevenzione della corruzione e trasparenza di cui alla L.190/2012 nonché al rispetto delle disposizioni previste dal Codice Etico e di Comportamento dell'A.O.U.P., e del Piano Triennale Integrato di Attività e Organizzazione (PIAO) adottato con Delibera del DG n.141 del 27.02.2023, consultabili sul sito istituzionale dell'Azienda al link <https://www.ao-pisa.toscana.it/> nella sezione Amministrazione trasparente, obbligandosi ad osservare scrupolosamente dette norme e disposizioni.

10.2 L'eventuale inosservanza di tale obbligo costituirà un grave inadempimento contrattuale e legittimerà il Capofila a risolvere presente Accordo effetto immediato, ai sensi e per gli effetti di cui all'art.1456 c.c., fermo restando il risarcimento dei danni.

Articolo 11 Comunicazioni

11.1 Le Parti convengono che le comunicazioni relative al presente Accordo e al Progetto dovranno essere trasmesse ai seguenti indirizzi:

- quanto al Capofila A.O.U.P.: _____
- quanto alle Unità Operative:
- ARNAS Garibaldi Catania: _____
- AOU Bari: _____
- Università di Siena: _____

11.2 Le Unità Operative si impegnano in ogni caso ad adempiere ad eventuali ulteriori

richieste (i.e. comunicazioni, relazioni, modalità di rendicontazione) che A.O.U.P.

dovesse ricevere da Regione Toscana per conto del Ministero della Salute

conformemente alle tempistiche, alle procedure e agli strumenti adottati da quest'ultimo.

Articolo 12 Tracciabilità dei flussi finanziari

12.1 Il Progetto in questione ha il seguente Codice Unico di Progetto (**CUP Master**):

D55E22000720006. I CUP generati dalle singole Unità Operative, collegati al CUP

Master sono i seguenti:

- ARNAS Catania: **D65E22000370006**

- AOU Bari: **B95E22000800006**

- Università di Siena: **B65E22001390006**

12.2 Ciascuna U.O. dovrà utilizzare il finanziamento a propria disposizione e liquidare le

relative spese, entro e non oltre i termini di rendicontazione e riportare su ciascun

documento amministrativo e di spesa il CUP generato dalla singola U.O..

12.3 Le Parti si impegnano all'osservanza della normativa vigente sul CUP, per quanto di

rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari

contenute nell'art.3 della Legge 13 agosto 2010 n.136 e ss.mm.ii., laddove applicabili.

Articolo 13 Disposizioni finali

13.1 Il presente Accordo è regolato dalla legge italiana.

13.2 Per qualsiasi controversia relativa al presente Accordo che dovesse insorgere tra le

Parti in relazione, a titolo esemplificativo, alla sua interpretazione, esecuzione e/o

efficacia, validità, non risolubile in via amichevole, il Foro competente sarà quello di

Pisa.

13.3 Il presente Accordo potrà essere modificato solo mediante atto scritto concordato

tra le Parti.

13.4 Nel caso in cui una o più disposizioni del presente Accordo dovesse essere ritenuta

invalida o non eseguibile, l'invalidità o non eseguibilità di tale disposizione non si

estenderà alle altre disposizioni dell'Accordo che manterranno pieno vigore ed efficacia.

13.5 Ogni clausola del presente Accordo è stata integralmente negoziata e condivisa

dalle Parti e pertanto le medesime si danno reciprocamente atto che le disposizioni di

cui agli artt. 1341 e 1342 c.c. non trovano applicazione.

13.6 Il presente Accordo è soggetto ad imposta di Bollo sin dall'origine ai sensi dell'art.

2, Parte I della Tariffa DPR 642/1972, con onere a carico di A.O.U.P.. Il presente

Accordo sarà registrato solo in caso d'uso e le spese di registrazione sono a carico delle

Parti interessate.

Documento firmato digitalmente ai sensi del T.U. 445/2000 e D. Lgs. 82/2005 s.m.i. e

norme collegate che sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa.

Si Allega:

1. Convenzione attuativa

2. Linee Guida per la determinazione dei costi e la rendicontazione delle spese

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Il Direttore Generale

Dott.ssa _____

Il Responsabile Scientifico Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

Prof. _____

Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialità Garibaldi Catania

Il Legale Rappresentante

Dott. _____

Il Responsabile Scientifico ARNAS Catania

Prof.ssa _____

AOU Policlinico Consorziato di Bari

Il Legale Rappresentante

Dott. _____

Il Responsabile Scientifico AOU Bari

Prof. _____

Università di Siena

Il Legale Rappresentante

Prof. _____

Il Responsabile Scientifico Università di Siena

Prof. _____

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

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Toscana** e il Principal Investigator della ricerca **ANDREA NATALI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12375733**, dal titolo **Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms (EXTREME T2D)**;

Premesso che

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VISTO il 1° avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell’ambito del PNRR, pubblicato sul sito web del Ministero della salute il 20 aprile 2022 e sulla gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, sulle seguenti tematiche: Proof of concept (PoC), Malattie Rare (MR) con esclusione dei tumori rari, Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);

VISTO il decreto direttoriale n. 27 del 2 novembre 2022, registrato con Visto n. 1054 dall’Ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022, con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

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

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

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

VISTO il decreto direttoriale del 14 dicembre 2022 contenente l'individuazione del Dott. Gaetano Guglielmi quale soggetto firmatario per il Ministero di tutte le convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui agli avvisi pubblici nell'ambito del PNRR;

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

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

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Elisa NANNICINI** in qualità di legale rappresentante del **Regione Toscana**, codice fiscale **01386030488** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **ANDREA NATALI** (codice fiscale **NTLNDR61B20G702X**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12375733** dal titolo **Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms (EXTREME T2D)**

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

1. Le premesse sono parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.
2. Fa altresì parte integrante e sostanziale della presente Convenzione, quale oggetto della stessa, il progetto di ricerca, i cui contenuti sono definiti ed eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione delle parti, senza necessità di espressa nuova sottoscrizione della presente Convenzione.

Art. 2 Soggetto attuatore/beneficiario e Principal Investigator

Il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator sono i responsabili dell'attuazione del progetto in questione e della regolarità delle relative spese ai sensi del bando e della normativa vigente.

1. È individuato quale Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Toscana** codice fiscale **01386030488**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **ANDREA NATALI**, codice fiscale **NTLNDR61B20G702X**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12375733** dal titolo **Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms (EXTREME T2D)**, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

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

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

- format excel che verrà condiviso da parte della Direzione generale 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 **766.227,00€** (Euro **settecentosessantaseimiladuecentoventisette/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'aree del meridione
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali,

- in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
 4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore/beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
 5. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantunesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantunesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionale e a quelle europee

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore/beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

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

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere

- che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.
2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.
 3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

per il Ministero della salute
Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Elisa NANNICINI**, codice fiscale **NNNLSE71R45D612R** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **ANDREA NATALI**, codice fiscale **NTLNDR61B20G702X**



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

PI / Coordinator: Natali Andrea

Istitution that perform as UO for UO1: Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

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

Proposal title: Extreme phenotypes to identify the patients with type 2 diabetes who are susceptible or resistant to complications and to reveal the mechanisms (EXTREME T2D)

Duration in months: 24

MDC primary: Endocrinologia

MDC secondary: Cardiologia-Pneumologia

Project Classification IRG: Cardiovascular and Respiratory Sciences

Project Classification SS: Clinical and Integrative Cardiovascular Sciences - CICS

Project Keyword 1: Human clinical studies (and appropriate translational animal studies): including pediatric populations, mechanisms and consequences of disease: Investigations may include: coronary physiology and pharmacology, cardiac electrophysiology, regional circulations, hemodynamic studies, cardiac mechanics, and genetic considerations in cardiovascular studies. Disease states can include: cardiac or vascular ischemia, hypertension, diabetes, thyroid disease, atherosclerosis, general inflammation, or hypercholesterolemia.

Project Request:

Animals:

Humans:

Clinical trial:

Project total financing request to the MOH: € 766.227

Free keywords: Diabetes

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'.



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

1) The Principal Investigator declares to have the written consent of all participants on their participation and on the content of this proposal, as well as of any researcher mentioned in the proposal as participating in the project (either as other PI, team member or collaborator).	<input checked="" type="checkbox"/>
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	<input checked="" type="checkbox"/>
3) The Principal Investigator declares that all parts of this proposal comply with ethical principles (including the highest standards of research integrity — as set out, for instance, in the European Code of Conduct for Research Integrity — and including, in particular, avoiding fabrication, falsification, plagiarism or other research misconduct).	<input checked="" type="checkbox"/>
4) The Principal Investigator is only responsible for the correctness of the information relating to his/her own organisation. Each applicant remains responsible for the correctness of the information related to him and declared above.	<input checked="" type="checkbox"/>

Personal data protection

The assessment of your grant application will involve the collection and processing of personal data (such as your name, address and CV), which will be performed pursuant to Regulation (EC) No 45/2001 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data. Unless indicated otherwise, your replies to the questions in this form and any personal data requested are required to assess your grant application in accordance with the specifications of the call for proposals and will be processed solely for that purpose. Details concerning the purposes and means of the processing of your personal data as well as information on how to exercise your rights are available in the privacy statement. Applicants may lodge a complaint about the processing of their personal data with the European Data Protection Supervisor at any time.

Abstract

Type 2 diabetes (T2D) is a major burden for the society, not only for the excess mortality (5.5% of all DALYs due to all NCCDs in Italy in 2019), but also for the excess morbidity produced by the complications affecting the heart, the brain, the kidney, the foot and the lower limbs, as well as the eye and the nerves. What surprises most of diabetes-related-complications (DRC) is their low predictability and their clustering. Probably thanks to the improvement of the standard of care the classic organ damage Stressors, namely hyperglycemia, duration of disease, blood pressure and plasma lipids, anymore allow accurate predictions in the individual patient. Indeed, we have patients with an important burden of DRC already at diagnosis and patients without any clinical evidence of DRC after more than 20 years of disease suggesting that other still unknown factors modulate the impact of Stressors. Epidemiology, genetics, artificial intelligence, and metabolomics has been used to identify these Modulators with limited clinically meaningful results, also because were not hypothesis driven.

Our aim is to discover which are the most important Environmental&Lifestyle and Biologic Modulators that justify the susceptibility to DRC.

To this purpose we will use a novel approach consisting of: a) the use of a clear hypothesis based on experimental data indicating a shared set of Damage-transducers by all DRC (Oxidation, glycation, inflammation); b) the selection of extreme phenotypes (Susceptible and Resistant to DRC) according to two factors: diabetes duration (Short: -/+5 yrs vs Long: >15 yrs) and the burden of all DRC (Very high vs Very low DRC score); c) accurate and extensive clinical and biochemical phenotyping, including miRNA, which have recently generated interesting results in relationship with DRC.

Three Operative Units will recruit the patients. The novel DRC score will be validated in a cohort of 500 randomly selected patients with T2D while 120 patients of each Extreme phenotype will be prospectively recruited. A group of 120 subjects with



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

a High DRC score and a Long duration of disease will be also recruited as control for either extreme phenotype. Questionnaires will be used to assess some RDC and Environmental&Lifestyle Modulators. Fasting plasma and spot urine samples will be collected for the assays of Damage Transducers (pentosidine, carboxymethyl lysine, F2 isoprostanes, 3-nitro tyrosine, total antioxidant capacity, hsCRP, IL6, IL1 β , IL18, TNF α , TGF β) and Biologic Modulators (insulin, leptin, IGF-1, testosterone, DEHA, glucagon and miRNAs). The variables identified as best discriminating the Extreme phenotypes will be selected and used in regression models to gain insight on what modulates the response of Damage-transducers to Stressors and logistic models will be used to select the variables that justify se susceptibility and this resistance to DRC.

The project will lead to substantial improvements of patient care in several aspects: a) the DRC score is likely to optimize the overall clinical assessment and evaluation of this burden of DRC in the individual patient, which is currently extremely fragmented, b) will allow to focus the clinical intervention on the most relevant Environmental&Lifestyle and Biologic Modulators and c) will strengthens our ability to identify the more and the less vulnerable patients allowing to correctly distribute the clinical efforts and the available resources on the patients.

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

Yes

2 - Participants & contacts

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	01310860505	Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana -Section of Dietology - Division of Medicine 1	Project coordination - Patient enrollment - Laboratory work - Data analysis		X
2 - Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi	04721270876	Medical Center - Institute of Endocrinology	Patient enrollment - Data analysis	X	X
3 - A.O.U. Policlinico Consorziale Bari	04846410720	Section of Internal Medicine, Endocrinology, Andrology and Metabolic diseases	Patient enrollment - Laboratory work - Data analysis	X	X
4 - University of Siena	80002070524	Dept. of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences	Laboratory work - Data analysis		

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - SOLINI ANNA	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	Co-PI UO1, Trial Management, Patients enrollment and management, Laboratory supervision, Data analysis
2 - Nigi Laura	University of Siena	miRNA assay, Data analysis
3 - SEBASTIANI GUIDO	University of Siena	Responsible of the miRNA Laboratory
4 - Frittitta Lucia	Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi	Patients enrollment and management, Data analysis
5 - Laviola Luigi	A.O.U. Policlinico Consorziale Bari	Patients enrollment and management, Laboratory supervision, Data analysis
6 Under 40 - DI MOLFETTA SERGIO	A.O.U. Policlinico Consorziale Bari	Patients enrollment and management, Data and sample collection
7 Under 40 - BALLIRO' TERESA	Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi	Patients enrollment and management



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - SOLINI ANNA	X			04/06/1959	F
2 - Nigi Laura				23/09/1981	F
3 - SEBASTIANI GUIDO				18/03/1984	M
4 - Frittitta Lucia				03/11/1962	F
5 - Laviola Luigi				19/04/1965	M
6 Under 40 - DI MOLFETTA SERGIO				12/08/1985	M
7 Under 40 - BALLIRO' TERESA				28/01/1985	F

Additional research collaborators under 40 to hire

Key Personnel Name	Operative Unit	Birth Date	Gender	Role in the project	Degree	Actual Pos. and Inst.
0 - PITICCHIO TOMMASO	Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi	20/11/1991	M	Data and Samples collection	MD	Last specialty school year, Institute of
1 - Tumino Dario	Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi	31/10/1987	M	Data and Samples collection	MD	Last specialty school year, Institute of ...
2 - SCOZZARO MARIA TIZIANA	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	23/03/1989	F	Assay of inflammatory, glycation and oxidative stress biomarkers	Degree in Biology	University of Pisa - Department of Clinical and Experimental Medicine - Research collaboration

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Roma,67
56126 Pisa
Italy

PEC: pec-aoupisana@legalmail.it

Operative Unit Number 2:

Address: Piazza Santa Maria di Gesù, 5
95123 Catania
Italy

PEC: protocollo.generale@pec.ao-garibaldi.ct.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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Operative Unit Number 3:

Address: Piazza Giulio Cesare, 11
70124 Bari
Italy

PEC: direzione.generale.policlinico.bari@pec.rupar.puglia.it

Operative Unit Number 4:

Address: Policlinico Santa Maria alle Scotte
Viale Mario Bracci, 16
53100 Siena
Italy

PEC: pec.dsmcn@pec.unisipec.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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Natali

First Name: Andrea

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 20/03/1961

Place of Birth: Pisa

Official H index (Scopus or Web of Science): 51.0

Scopus Author Id:57200684714

ORCID ID:0000-0002-8465-7717

RESEARCH ID:N-5535-2015

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana -Section of Dietology
-
Division of Medicine 1

Street: Via Roma 67

Postcode / Cedex: 56126

Town: Pisa

Phone:+393289325181

Phone 2: 3289325181

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pisa, Pisa, Italy	Specialization / Specializzazione	Internal Medicine	1991	1995
University of Pisa, Pisa, Italy	Specialization / Specializzazione	Nuclear Medicine	1987	1991
University of Pisa, Pisa, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical and Surgical Sciences	1981	1987

Personal Statement:

As a clinician I feel the development of DRC in any of my patient a frustrating experience. Our everyday clinical work is hampered by bureaucracy, time, space and resources constraints viz the complexity of a multi-organ disease as diabetes. My commitment as a researcher is to discover more efficient strategies to prevent all DRC. I will exploit the long experience and skills acquired in clinical and research to address what I consider the two of the most important question in the field of diabetes: who is at risk of developing DRC and why?

To this aim I will coordinate this consortium of 4 complementary units selected on the bases of a long-lasting friendship, solid trust and reciprocal esteem that will ensure the necessary enthusiasm and power to achieve the planned objectives.

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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Italian Society of Diabetes	Study Group Diabetes and Nutrition	Rome, Italy	Coordinator	2021	2020
University of Pisa	School of Medicine	Pisa, Italy	Dean of the Faculty of Dietetics	2020	2022
University of Pisa	Department of Clinical and Experimental Medicine/Lab. Metabolism, Nutrition and Atherosclerosis	Pisa, Italy	Full Professor of Dietetics	2019	2022
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana	Department of Medicine and Oncology - Unit of Dietology	Pisa, Italy	Director	2019	2022
Italian Society of Diabetes	Scientific Committee	Roma, Italy	Member	2015	2018
University of Pisa	Dep. Clin. and Exp. Medicine/Lab. Metabolism, Nutrition and Atherosclerosis	Pisa, Italy	Associate Professor of Internal Medicine	2007	2019
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana	Department of Medicine and Oncology/ Unit of Internal Medicine	Pisa, Italy	Staff	1999	2019
University of Pisa	Institute of Internal Medicine/Lab. Metabolism, Nutrition and Atherosclerosis	Pisa, Italy	Researcher Internal Medicine	1999	2007
CNR Institute of Clinical Physiology	Clinical Physiology/Lab. Metabolism, Nutrition and Atherosclerosis	Pisa, Italy	Researcher and Medical Staff	1994	1999

Other awards and honors

2018-22 Commission University of Pisa PhD School Clinical & Translational sciences

2015-22 Editorial Board Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases

2019-23 Steering Committee European Association for the Study of Diabetes-study group Insulin resistance

2021-24 University of Pisa scientific commission Area06

2021-23 Coordinator inter associative (SIS, AMD, ADI) Diabetes & Nutrition Study Group

2022 Member Global Burden of Disease Initiative (GBD) Italia Diabetes Study Group

Other CV informations

Principal research interests are: (1) insulin action on electrolytes, glucose and lipid metabolism in vivo in humans; (2) the pathophysiology of insulin resistance in relation to cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction; (3) vascular effects of metabolic drugs and metabolic effects of cardiovascular drugs; (4) vascular effects of insulin and the role of blood flow in glucose metabolism; (5) epidemiology and pathophysiology of vascular complications in diabetes and hypertension. Andrea Natali has published over 124 original articles on peer reviewed journals (H index: 51), as well as 19 reviews and 10 book chapters.

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A short-term increase in dietary cholesterol and fat intake affects high-density lipoprotein composition in healthy subjects	Article	575-581	28	2018	10.1016/j.numecd.2018.03.005	29699812	7	L



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Effect of mild hyperinsulinemia on conduit vessel endothelial function: Role of noradrenergic activation	Article	720-724	30	2012	10.1097/HJH.0b013e32834f9882	22245986	8	L
Intestinal glucose absorption is a key determinant of 1-hour postload plasma glucose levels in nondiabetic subjects	Article	2131-2139	104	2019	10.1210/jc.2018-02166	30445459	8	L
Reducing cholesterol and fat intake improves glucose tolerance by enhancing B cell function in nondiabetic subjects	Article	622-631	103	2018	10.1210/jc.2017-02089	29095990	9	L
Influence of apolipoproteins on the association between lipids and insulin sensitivity: A cross-sectional analysis of the RISC study	Article	4125-4131	36	2013	10.2337/dc13-0682	24130363	10	L
Euglycemic clamp insulin sensitivity and longitudinal systolic blood pressure: Role of sex	Article	404-409	62	2013	10.1161/HYPERTENSIO NAHA.111.00439	23734006	11	L
Impact of mild to moderate reductions of glomerular filtration rate on coronary artery disease severity	Article	681-688	24	2014	10.1016/j.numecd.2013.12.005	24477005	15	F
The insulinotropic effect of a high-protein nutrient preload is mediated by the increase of plasma amino acids in type 2 diabetes	Article	2253-2261	58	2019	10.1007/s00394-018-1778-y	30008106	16	L
Sustained effects of a protein and lipid preload on glucose tolerance in type 2 diabetes patients	Article	242-248	42	2016	10.1016/j.diabet.2016.03.004	27084589	17	L
Circulating palmitoleic acid is an independent determinant of insulin sensitivity, beta cell function and glucose tolerance in non-diabetic individuals: a longitudinal analysis	Article	206-218	63	2020	10.1007/s00125-019-05013-6	31676981	17	L
Metabolic consequences of adipose triglyceride lipase deficiency in humans: An in vivo study in patients with neutral lipid storage disease with Myopathy	Article	E1540-8	98	2013	10.1210/jc.2013-1444	23824421	18	F
Metformin is the key factor in elevated plasma growth differentiation factor-15 levels in type 2 diabetes: A nested, case-control study	Article	412-416	21	2019	10.1111/dom.13519	30178545	23	F
Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: A review of the literature through an integrated physiology approach	Review	134	19	2020	10.1186/s12933-020-01109-1	32891175	24	L
Plasma HDL-cholesterol and triglycerides, but not LDL-cholesterol, are associated with insulin secretion in non-diabetic subjects	Article	33-42	69	2017	10.1016/j.metabol.2017.01.001	28285650	25	F
Manipulating the sequence of food ingestion improves glycemic control in type 2 diabetic patients under free-living conditions	Article	e266	6	2016	10.1038/nutd.2016.33	27548711	28	L
The impact of triglycerides on glucose tolerance: Lipotoxicity revisited	Review	314-322	43	2017	10.1016/j.diabet.2017.04.010	28693962	29	L
Systemic inhibition of nitric oxide synthesis in non-diabetic individuals produces a significant deterioration in glucose tolerance by increasing insulin clearance and inhibiting insulin secretion	Article	1183-1191	56	2013	10.1007/s00125-013-2836-x	23370528	30	F
Mechanisms through which a small protein and lipid preload improves glucose tolerance	Article	2503-2512	58	2015	10.1007/s00125-015-3710-9	26224101	30	L



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: Rationale and design of the EMPA-HEART trial	Article	NOT_FO UND	16	2017	10.1186/s12933-017-0615-6	29025406	37	F
Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data	Review	657-669	27	2017	10.1016/j.numecd.2017.04.009	28709719	118	L

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

** Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: A review of the literature through an integrated physiology approach	Review	134	19	2020	10.1186/s12933-020-01109-1	32891175	24	
Metformin is the key factor in elevated plasma growth differentiation factor-15 levels in type 2 diabetes: A nested, case-control study	Article	412-416	21	2019	10.1111/dom.13519	30178545	23	
Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data	Review	657-669	27	2017	10.1016/j.numecd.2017.04.009	28709719	118	
Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: Rationale and design of the EMPA-HEART trial	Article	130	16	2017	10.1186/s12933-017-0615-6	29025406	37	
The impact of triglycerides on glucose tolerance: Lipotoxicity revisited	Review	314-322	43	2017	10.1016/j.diabet.2017.04.010	28693962	29	
Plasma HDL-cholesterol and triglycerides, but not LDL-cholesterol, are associated with insulin secretion in non-diabetic subjects	Article	33-42	69	2017	10.1016/j.metabol.2017.01.001	28285650	25	
Manipulating the sequence of food ingestion improves glycemic control in type 2 diabetic patients under free-living conditions	Article	e226	6	2016	10.1038/nutd.2016.33	27548711	28	
Mechanisms through which a small protein and lipid preload improves glucose tolerance	Article	2503-2512	58	2015	10.1007/s00125-015-3710-9	26224101	30	
Systemic inhibition of nitric oxide synthesis in non-diabetic individuals produces a significant deterioration in glucose tolerance by increasing insulin clearance and inhibiting insulin secretion	Article	1183-1191	56	2013	10.1007/s00125-013-2836-x	23370528	30	
Metabolic consequences of adipose triglyceride lipase deficiency in humans: An in vivo study in patients with neutral lipid storage disease with Myopathy	Article	E1540-8	98	2013	10.1210/jc.2013-1444	23824421	18	

** Autocertificated



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MIUR	University of Pisa	2017	Metabolic therapy of immuno-inflammation: a strategy to counter diabetes and its complications	Collaborator	155.000,00	https://prin.mur.gov.it
European Commission	University of Pisa	2011	FP7-HEALTH-2011-two-stage: Early Prevention of Diabetes Complications in people with Hyperglycaemia in Europe (E-PREDICE) Member of the project management board and leader of Work package 5 "Assessment of microvascular endothelial function and carotid ultrasound (IMT) measurements"	Collaborator	411.862,00	http://cordis.europa.eu/project/rcn/101998_it.html
European Commission	University of Pisa	2008	FP7/JTI IMI-JU 2008 SUMMIT Study title: SURrogate markers for Micro and Macro- vascular hard endpoints for Innovative diabetes Tools (SUMMIT).	Collaborator	455.404,00	https://cordis.europa.eu/project/id/115006
MIUR	University of Pisa	2006	Role of PPAR-gamma in cancer induction (Coordinator Milani Stefano, University of Florence)	Collaborator	120.000,00	https://prin.miur.it/esq/ESQ/esq.php?chiave=asfunklLQDQJLDWL TnPH91L99uQ1171367386&prin=xgqvovnicpGhDGdwKd&valore_param[]=06
MIUR	University of Pisa	2004	Pleiotropic effects of PPAR-gamma activators in inflammation, cancer and sclerosis (Coordinator Milani Stefano)	Collaborator	93.000,00	https://prin.miur.it/finanziati/2004/fin_06.html
European Commission	University of Pisa	2002	FP5-LIFE QUALITY: Title: Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular risk (RISC)	Coordinator	2.164.143,00	http://cordis.europa.eu/project/rcn/61207_en.html



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

2.3 CO-PI Profile

Last Name: SOLINI

First Name: ANNA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Co-PI UO1, Trial Management, Patients enrollment and management, Laboratory supervision, Data analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 04/06/1959

Place of Birth: Orvieto

Official H index (Scopus or Web of Science): 42.0

Scopus Author Id:7006193279

ORCID ID:0000-0002-7855-8253

RESEARCH ID:K-4666-2016

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana -Section of Dietology
-
Division of Medicine 1

Street: Via Roma 67

Postcode / Cedex: 56126

Town: Pisa

Phone:+393393477197

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Catholic University, Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical and Surgical Sciences	1978	1984
Catholic University, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Diabetes and Metabolic Diseases	1984	1987
Catholic University, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Gastroenterology and Digestive Endoscopy	1988	1996
University of Padua, Italy	PhD	Experimental and Clinical Gerontology	1992	1995

Personal Statement:

I will contribute to patients enrollment, being in responsible of the outpatient clinic for Diabetes of the Division of Medicina 1 that provide regular clinical care for 1,000 patients with 10 new patient/week.

I will supervise this laboratory work of the secondary researcher Tiziana Scozzaro, having a long experience in molecular biology and biochemistry.

I will support the PI in the organization and management of the whole project and will be responsible for the submission to the Ethics Committee.

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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Texas, San Antonio, TX, USA	Diabetes Division at the Health Science Center, University of Texas at San Antonio	San Antonio, TX, USA	Post-doctoral fellow	1988	1989
University of Ferrara, Italy	Department of Clinical and Experimental Medicine	Ferrara, Italy	Assistant Professor in Internal Medicine	1996	2001
University of Pisa, Italy	Department of Clinical and Experimental Medicine	Pisa, Italy	Assistant Professor in Internal Medicine	2001	2016
University of Pisa, Italy	Department of Surgical, Medical, Molecular and Critical Area Pathology	Pisa, Italy	Associate Professor in Internal Medicine	2016	2022

Other awards and honors

Prize Lilly -Humulin for the best specializing thesis in Diabetes and Metabolic Diseases, Roma, 1987
 Italian National Council for Research Fellowship, 1988-1989
 Società Italiana di Diabetologia Abroad Fellowship for young investigators, 1990
 Società Italiana di Diabetologia Prize for the best oral communication, 1996
 Parma Diabete Medal (selection of the best young Italian investigators), 1997
 Hyppocrates Prize of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes, 1998

Other CV informations

Eligibility to become full Professor in Internal Medicine and in Endocrinology (2017)
 Head of Scientific Unit and Coordinator of Research Programs financed by MIUR and grants from the Italian Society of Diabetes and from international drug companies
 Member of the Committee on Steno Research Collaboration
 Vice-President of the EDNSG
 Reviewer, research grants for Fo.RI.SID, MIUR (COFIN-PRIN,FIRB),Quality of Research ANVUR,EFSD,Diabetes UK, Hungarian National Research Development Office,United Emirates University,Czech Health Research Council,Austrian Science Fund
 Member of the Editorial Board and regular reviewer of several international journals
 Invited speaker:201 seminars or national meetings,48 international meetings
 PUBLICATIONS:187 peer-reviewed articles,20 book chapters
 IF: 1425.8

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
What should be the target blood pressure in elderly patients with diabetes?	Article	S234-S243	39	2016	10.2337/dcS15-3027	27440838	14	F
P2X receptor-ion channels in the inflammatory response in adipose tissue and pancreas ¿ potential triggers in onset of type 2 diabetes?	Review	1-7	52	2018	10.1016/j.coi.2018.02.002	29522971	19	L
Role of the P2X7 receptor in the pathogenesis of type 2 diabetes and its microvascular complications	Review	75-81	47	2019	10.1016/j.coph.2019.02.009	30954933	23	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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: Clinical correlates and association with complications	Article	2401-2410	32	2014	10.1097/HJH.000000000000000350	25198422	24	F
The complex P2X ₇ receptor/inflammasome in perivascular fat tissue of heavy smokers	Article	295-302	44	2014	10.1111/eci.12232	24372548	25	L
Acute effects of different degrees of ultra-endurance exercise on systemic inflammatory responses	Article	74-79	45	2015	10.1111/imj.12625	25371101	28	L
The P2X ₇ receptor γ NLRP3 inflammasome complex predicts the development of non-Hodgkin's lymphoma in Sjogren's syndrome: a prospective, observational, single-centre study	Article	175-186	282	2017	10.1111/joim.12631	28503820	29	L
Dapagliflozin modulates glucagon secretion in an SGLT2-independent manner in murine alpha cells	Article	512-520	43	2017	10.1016/j.diabet.2017.04.002	28499695	40	F
The P2X ₇ receptor-inflammasome complex has a role in modulating the inflammatory response in primary Sjögren's syndrome	Article	480-489	274	2013	10.1111/joim.12115	23906036	59	L
The Effects of Dapagliflozin on Systemic and Renal Vascular Function Display an Epigenetic Signature	Article	4253-4263	104	2019	10.1210/jc.2019-00706	31162549	29	F
Prediction of declining renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes by metabolomics	Article	696-704	101	2016	10.1210/jc.2015-3345	26684276	41	F
Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: Findings from the renal insufficiency and cardiovascular events Italian Multicenter Study	Article	1253-1261	61	2013	10.1111/jgs.12381	23889588	54	F
Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: Role of perivascular adipose tissue	Article	784-794	36	2015	10.1093/eurheartj/ehu072	24578389	90	L
Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk	Article	196	19	2020	10.1186/s12933-020-01163-9	33222693	16	L
Predictive value of dynamic renal resistive index (drin) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: A prospective study	Article	NOT_FO UND	14	2015	10.1186/s12933-015-0227-y	25994303	13	L
Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: The renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study	Article	143-149	35	2012	10.2337/dc11-1380	22124714	68	F
The purinergic 2X(7) receptor participates in renal inflammation and injury induced by high-fat diet: Possible role of NLRP3 inflammasome activation	Article	342-353	231	2013	10.1002/path.4237	23843215	81	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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The dark side of extracellular ATP in kidney diseases	Article	1007-1016	26	2015	10.1681/ASN.2014070721	25452669	52	F
Sodium-glucose co-transporter (SGLT)2 and SGLT1 renal expression in patients with type 2 diabetes	Article	1289-1294	19	2017	10.1111/dom.12970	28419670	50	F
Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: A pilot study	Article	138	16	2017	10.1186/s12933-017-0621-8	29061124	178	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
Diabete ricerca onlus in partenariato con Esselunga SpA	University of Pisa	2018	Recognition of environmental pollutants as markers/determinants of renal damage during the course of type 2 diabetes	Coordinator	25.000,00	http://www.diabetericerca.org
SID Società italiana di diabetologia	University of Pisa	2011	Effects of bariatric surgery on kidney function in obese people with and without type 2 diabetes	Coordinator	25.000,00	https://www.siditalia.it
MIUR	University of Pisa	2002	Role of extracellular ATP in inducing cytokine-mediated damage in human primary thyrocytes: possible interaction with immunomodulator therapy with interferons	Collaborator	30.000,00	https://prin.cineca.it
MIUR	University of Pisa	2004	Role of extracellular ATP in the pathogenesis of thyroid neoplasms and in the modulation of old and new markers of disease	Coordinator	171.800,00	https://prin.cineca.it
MIUR	University of Pisa	2009	Identification of molecules associated with an initial decline of glomerular filtration rate in long-standing type 2 diabetic patients by metabolomic analysis.	Collaborator	79.000,00	https://prin.cineca.it
MIUR	University of Pisa	2017	The P2X7/NLRP3 inflammasome axis: a novel target for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and its vascular complications	Collaborator	242.457,00	https://prin.cineca.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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Nigi

First Name: Laura

Last name at birth:

Gender: F

Title: miRNA assay, Data analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 23/09/1981

Place of Birth: Firenze

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

Scopus Author Id:55225856000

ORCID ID:0000-0002-6251-3069

RESEARCH ID:K-1616-2016

Contact address

Current organisation name: University of Siena

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dept. of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences

Street: Viale Bracci

Postcode / Cedex: 53100

Town: Siena

Phone:+393491752591

Phone 2: 00390577586380

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
La Sapienza University, Rome	PhD	Molecular Medicine	2013	2016
University of Siena	Specialization / Specializzazione	Endocrinology and Metabolism diseases	2008	2013
University of Siena	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical and Surgical Sciences	2000	2006

Personal Statement:

Laura Nigi is research focuses, in particular, on the characterization of inflammatory and immune-mediated events occurring in the pancreas and in the pancreatic islets in type 1 diabetes; for this purpose she has experience in histology procedures, histopathology studies, including immunohistochemistry and immunofluorescence and image analysis. She has also skills in pancreatic tissue handling, collection, storage, biobanking and autoantibody screening employing biochemical assays.

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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Siena	Department of Medicine, Surgery and Neurosciences	Siena, Italy	Assistant Professor	2022	2022
University of Siena	Department of Medicine, Surgery and Neurosciences	Siena, Italy	Research fellow	2019	2022
University of Siena	Department of Medicine, Surgery and Neurosciences	Siena, Italy	Researcher	2017	2019
La Sapienza University	Department of Experimental Medicine	Rome, Italy	PhD student	2013	2016
University of Siena	Department of Medicine, Surgery and Neurosciences	Siena, Italy	Resident Doctor	2008	2013

Other awards and honors

- Società Italiana di Diabetologia (SID): EASD 2015 Congress Travel Grant Award
- Società Italiana di Diabetologia (SID): SID 2018 Congress Travel Grant Award
- Member of Scientific Commission Società Italiana di Endocrinologia (SIE), from 2019
- Member of the Associazione Medici Diabetologi (AMD) Study Group on Type 1 Diabetes, from 2020

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	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese	2019	INVESTIGATION OF CD8 T CELL MEDIATED MECHANISMS OF INSULIN-RESISTANCE IN HUMAN OBESITY AND TYPE 2 DIABETES ₂ (GR-2019-12368679)	Collaborator	90.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_208_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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: SEBASTIANI

First Name: GUIDO

Last name at birth: Sebastiani

Gender: M

Title: Responsible of the miRNA Laboratory

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 18/03/1984

Place of Birth: L'Aquila

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

Scopus Author Id:36500946300

ORCID ID:0000-0003-4374-8564

RESEARCH ID:J-6499-2016

Contact address

Current organisation name: University of Siena

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dept. of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences

Street: V.le Bracci 16

Postcode / Cedex: 53100

Town: Siena

Phone:+393494646735

Phone 2: +39-0577-231283

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Siena, Italy	PhD	Biomedicine and immunology	2008	2011
University of Siena, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Molecular biology	2006	2008
University of L'Aquila, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biomedicine	2003	2006

Personal Statement:

Guido Sebastiani's work has mainly focused on the molecular aspects of human metabolic diseases, especially in type-1 and type-2 diabetes. His research has involved immunohistology and images analysis, fluorescence and confocal microscopy analysis, RNA in-situ hybridization analysis and multiple primary cell and cell lines in-vitro evaluation including manipulation of genes and small RNA expression. He will be involved in the characterization and function of small non coding RNAs, genes, cytokines and chemokines expression profiles in plasma samples of diabetic patients using high throughput Real Time PCR microRNAs expression, circulating small RNAs analysis using next generation sequencing.

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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Siena	Department of Medicine, Surgery and Neuroscience	Siena, Italy	Assistant Professor	2019	2022
University of Siena	Department of Medicine, Surgery and Neuroscience	Siena, Italy	Research fellow	2016	2019
University of Lausanne	Departement des neurosciences fondamentales	Lausanne, Switzerland	Visiting Research Fellow	2015	2015
University of Siena	Dept. of Medicine, Surgery and Neuroscience	Siena, Italy	Post-Doc Research Fellow	2011	2016
University of Siena	Dept. of Medicine, Surgery and Neuroscience	Siena, Italy	PhD student	2008	2011

Other awards and honors

- Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)-nPOD Young Investigator Award 2019
- Società Italiana di Diabetologia (SID): EASD 2016 Congress Travel Grant Award
- Società Italiana di Diabetologia (SID): EASD 2015 Congress Travel Grant Award
- Società Italiana di Diabetologia (SID): EASD 2014 Congress Travel Grant Award
- Member of the Società Italiana di Diabetologia (SID), from 2009
- Member of the SID Study Group on Beta-cell Regeneration in Diabetes, from 2018

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero dell'Università e della Ricerca, Italy	University of Siena	2017	Metabolic therapy of immuno-inflammation: in search for the best strategy to counteract type 2 diabetes and its complications (201793XZ5A)	Collaborator	676.286,00	https://www.miur.gov.it
Ministero della Salute, Italy	Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, AOUS- University of Siena	2018	The study of human islet cell plasticity to predict diabetes onset, progression and personalize therapy (GR-2018- 12365577)	Collaborator	443.700,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineArea_5127_listaFile_itemName_2_file.pdf
Helmsley Research Foundation	Fondazione Umberto di Mario ONLUS (Siena- Italy)	2021	Collaborative Effort to Validate microRNA as Biomarkers of T1D	Collaborator	950.000,00	https://helmsleytrust.org/our-grants/



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Frittitta

First Name: Lucia

Last name at birth:

Gender: F

Title: Patients enrollment and management, Data analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 03/11/1962

Place of Birth: Siracusa

Official H index (Scopus or Web of Science): 33.0

Scopus Author Id:7003324113

ORCID ID:0000-0002-7941-5828

RESEARCH ID:J-2334-2012

Contact address

Current organisation name: Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Medical Center - Institute of Endocrinology

Street: P.O. Garibaldi, Via Palermo 636,

Postcode / Cedex: 95123

Town: Catania

Phone:+393661749196

Phone 2: 3336572732

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Napoli Federico II, Naples, Italy	PhD	Endocrinology and metabolism	1992	1996
Univesity of Catania	Specialization / Specializzazione	Endocrinology and Metabolism	1987	1990
University of Catania	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical and Surgical Sciences	1981	1987

Personal Statement:

Lucia Frittita will coordinate the under 40 research collaborators that will select the cases for the study, collect the data and the samples. She will also be in charge of the questionnaire validation and analysis.

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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Garibaldi Medical Center	Center for Diabetes, Obesity and Dietetics	Catania, Italy	Director	2013	2022
University of Catania	Department of Clinical and Experimental Medicine	Catania, Italy	Dean, Graduate School of Dietetics, University of Catania	2014	2022
University of Catania	Department of Clinical and Experimental Medicine	Catania, Italy	Full Professor of Science of Applied Nutrition Techniques (SSD MED/49), permanent position	2017	2022
University of Catania	Department of Clinical and Experimental Medicine	Catania, Italy	Associate Professor of Science of Applied Nutrition Technique	2013	2017
University of Catania	Medical School	Catania, Italy	Associate Professor of Endocrinology	2001	2013

Other awards and honors

- Award of the Italian Society of Diabetes (SID) for the studies on "Molecular mechanisms of insulin Resistance:role of glycoprotein PC1" (2000)
- Funding of the Italian Society of Diabetes (SID) for a research on "Molecular mechanisms of insulin Resistance" (1998)
- Funding of Juvenile Diabetes Foundation Italy (JDFI) for a Research on "Role of PC-1 in insulin resistance" (1996-1998)
- Research fellow, Division of Diabetes and Endocrine Research, University California San Francisco (1992-1993)

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	University of Catania	2001	Genetica dell'Obesità (Coordinator: Vincenzo Trischitta Ospedale Generale Regionale Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo)	Collaborator	251.514,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/dettaglioContenutiRicercaSanitaria.jsp?lingua=italiano&id=5730&area=Ricerca%20sanitaria&menu=progetti20002008&tab=3
Ministero della Salute	Università of Catania	2002	Strategie di identificazione e riduzione del danno metabolico nell'obesità e nella sindrome metabolica (SIDRIOS) (Coordinator: Istituto Auxologico Italiano - Milano)	Collaborator	588.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/dettaglioContenutiRicercaSanitaria.jsp?lingua=italiano&id=5729&area=Ricerca%20sanitaria&menu=progetti20002008&tab=1



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute	University of Catania	2003	Nuove acquisizioni eziopatologiche e terapie innovative relative al rischio cardiovascolare nella sindrome metabolica (Coordinator: Capofila Istituto Auxologico Italiano - Milano)	Collaborator	132.800,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/dettaglioContenutiRicercaSanitaria.jsp?lingua=italiano&id=5728&area=Ricerca%20sanitaria&menu=progetti20002008&tab=1
MIUR	University of Catania	2005	Differenti fenotipi di diabete non insulino dipendente in età pediatrica e adolescenziale e rischio cardiovascolare (coordinator: Riccardo Giorgino, University of Bari)	Collaborator	149.000,00	https://prin.mur.gov.it/Pages/Index/118
SID-FO.RI.SID	University of Catania	2007	Effetto del rapido e persistente buon controllo glicemico sull'evoluzione clinica dei pazienti, diabetici con scompenso cardiaco congestizio. Studio pilota	Coordinator	20.000,00	https://www.siditalia.it/ricerca/bandi-e-finanziamenti/assegnandi-di-ricerca
PON-UE	Distretto Tecnologico Campania Bioscience	2019	Innovative Devices For SHAPing the Risk of Diabetes (IDF SHARID)	Collaborator	564.000,00	https://www.unict.it/it/ricerca/progetti/idf-sharid



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Laviola

First Name: Luigi

Last name at birth:

Gender: M

Title: Patients enrollment and management, Laboratory supervision, Data analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 19/04/1965

Place of Birth: Bari

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

Scopus Author Id:6602782737

ORCID ID:0000-0001-8860-5845

RESEARCH ID:AAC-2237-2022

Contact address

Current organisation name: A.O.U. Policlinico Consorziale Bari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Section of Internal Medicine, Endocrinology, Andrology and Metabolic diseases

Street: Policlinico, piazza Giulio Cesare 11

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393476752347

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples Federico II	PhD	Endocrinology and metabolism	1993	1997
University of Bari	Specialization / Specializzazione	Endocrinology	1989	1997
University of Bari, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical and Surgical Sciences	1983	1989

Personal Statement:

The main goal of my professional interest is to understand the mechanisms of diabetes onset and diabetes complications, and to find novel approaches to alleviate the disease burden on individuals, patient family members and society. The Endocrinology Unit in Bari includes a 20-bed inpatient ward and a Diabetes Outpatient Clinic with over 6,000 active patients. Thus, we have access to well-controlled type 2 diabetic patients that will be recruited for the studies outlined in the present proposal. Thus, I will select and recruit the patients, supervise the work of the Primary researcher under 40 dr. Di Molfetta and be responsible for the assay of Hormones.

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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari	Department of Emergency and Organ Transplantation	Bari, Italy	Full Professor	2021	2022
University of Bari	Department of Emergency and Organ Transplantation	Bari, Italy	Associate professor	2015	2021
University of Bari	Department of Emergency and Organ Transplantation	Bari, Italy	Assistant Professor	1999	2015
University of Bari	Department of Emergency and Organ Transplantation	Bary, Italy	Research fellow	1997	1999
Harvard Medical School	Joslin Diabetes Center	Boston, USA	Research fellow	1994	1997
University of Naples Federico II	Department of Cellular and Molecular Biology and Pathology	Naples, Italy	Research fellow	1990	1993

Other awards and honors

Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRF) Fellowship (New York, NY, USA).

Mary K. Iacocca Foundation Fellowship (Boston, MA, USA).

Research Award from the Italian Society of Diabetology (SID).

Scientific Committee, Diabetic Nephropathy Study Group, and Diabetes, Hypertension and Kidney Study Group of the SID (2008-2014).

Chair of the Steering Committee of the *Technology & Diabetes* Intersociety Study Group (2015-2019).

National Steering Committee of the SID (2020-present).

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MIUR	University of Bari	2004	Diabetes, Hyperglycemia, Insulin-resistance: mechanisms for endothelial dysfunction and vascular damage (Coordinator Agostino Consoli)	Collaborator	80.000,00	https://prin.miur.it/finanziati/2004/fin_06.html
SID Società Italiana di Diabetologia	University of Bari	2010	Molecular Mechanisms of Cardiac Precursor Cell Dysfunction in Diabetes: Role of the p66shc Protein	Coordinator	38.000,00	https://www.siditalia.it/ricerca/bandi-e-finanziamenti/assegnazioni-di-ricerca



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: DI MOLFETTA

First Name: SERGIO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Patients enrollment and management, Data and sample collection

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 12/08/1985

Place of Birth: Terlizzi

Official H index (Scopus or Web of Science): 5.0

Scopus Author Id:56282474900

ORCID ID:0000-0003-3454-7330

RESEARCH ID:AEJ-2950-2022

Contact address

Current organisation name: A.O.U. Policlinico Consorziale Bari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Section of Internal Medicine, Endocrinology, Andrology and Metabolic diseases

Street: Piazza Giulio Cesare, 11

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393471862301

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bari, Italy	PhD	Tissue and organ transplantation and cell therapy	2018	2021
University of Bari, Italy	Specialization / Specializzazione	Endocrinology and metabolic diseases	2013	2018
University of Bari, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical and Surgical Sciences	2004	2012

Personal Statement:

I will be responsible for data and sample collection in UO3.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari	Endocrinology	Bari, Italy	Research fellow	2022	2022
University of Bari	Endocrinology	Bari, Italy	PhD fellow	2018	2021
University of Bari	Endocrinology	Bari, Italy	Internship	2013	2018

Other awards and honors

Sent date: 30/06/2022 19.06



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Member SID-AMD-SIEDP Technologies and diabetes study group coordination committee (2021-present)

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



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: BALLIRO'

First Name: TERESA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Patients enrollment and management

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 28/01/1985

Place of Birth: catania

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

Scopus Author Id:0

ORCID ID:0000-0003-1601-3335

RESEARCH ID:AHE-8182-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Medical Center - Institute of Endocrinology

Street: PO Garibaldi, via palermo 636

Postcode / Cedex: 95123

Town: catania

Phone:+393203005004

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Catania	Specialization / Specializzazione	Endocrinology and metabolism	2011	2016
University of Catania, Catania	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical and surgical sciences	2004	2010

Personal Statement:

Teresa Ballirò will contribute to patient selection and data and samples collection. She will also assist Dr Frittitta for the questionnaire validation and analysis.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ARNAS GARIBALDI HOSPITAL	Department of Endocrinology and Metabolism	Catania, Italy	Staff physician	2021	2022
UNIVERSITY HOSPITAL POLICLINICO G. RODOLICO	Department of General Internal Medicine	Catania, Italy	Staff physician	2020	2021

Other awards and honors

/



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

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

Last Name: PITICCHIO

First Name: TOMMASO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Data and Samples collection

Nationality: Italiana

Date of birth: 20/11/1991

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Catania

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

Scopus Author Id:57221981543

ORCID ID:0000-0002-0567-6494

RESEARCH ID:AHE-5143-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Medical Center - Institute of Endocrinology

Street: Via Palermo 636

Postcode / Cedex: 95122

Town: Catania

Phone:+393203079213

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania	PhD	Translational Biomedicine	2022	2022
University of Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Endocrinology and Metabolism	2017	2021
University of Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical and surgical sciences	2010	2016

Personal Statement:

Tommaso Piticchio will contribute to the collection of data and samples. He will also work on the questionnaire validation and analysis.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Catania	Department of Clinical and Experimental Medicine	Catania, Italy	PhD student	2022	2022

Other awards and honors

/



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

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

Last Name: Tumino

First Name: Dario

Last name at birth:

Gender: M

Title: Data and Samples collection

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 31/10/1987

Place of Birth: Ragusa

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

Scopus Author Id:55785898500

ORCID ID:0000-0003-1021-6692

RESEARCH ID:AAC-6783-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Medical Center - Institute of Endocrinology

Street: Via Palermo 636

Postcode / Cedex: 95122

Town: Catania

Phone:+393358449885

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Catania	PhD	Translational Biomedicine	2019	2022
University of Catania, Catania	Specialization / Specializzazione	Endocrinology and Metabolism	2013	2018
University of Catania, Catania	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical and Surgical Sciences	2006	2012

Personal Statement:

Dario Tumino will contribute to the collection of data and samples. He will also work on the questionnaire validation and analysis.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Catania	Department of Clinical and Experimental Medicine	Catania, Italy	Research grant winner	2022	2022

Other awards and honors

/



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

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

Last Name: SCOZZARO
First Name: MARIA TIZIANA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Assay of inflammatory, glycation and oxidative stress biomarkers

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 23/03/1989

Place of Birth: Mussomeli

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

Scopus Author Id:57208653797

ORCID ID:0000-0001-8327-2295

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana -Section of Dietology
-
Division of Medicine 1

Street: /

Postcode / Cedex: /

Phone:+393206137642

Town: /

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pisa	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology applied to biomedicine	2013	2016
University of Palermo	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological sciences	2008	2013

Personal Statement:

Tiziana Scozzaro will perform all the laboratory assays of the damage transducers biomarkers and will be in charge of data entry, database and biobank maintenance.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Pisa	Department of Clinical and Experimental Medicine	Pisa, Italy	Research grant	2018	2022
University of Pisa	Department of Clinical and Experimental Medicine	Pisa, Italy	Contract on project "EMIF - IMI Joint Undertaking Grant Agreement"	2017	2018
University of Pisa	Department of Clinical and Experimental Medicine	Pisa, Italy	Research grant	2016	2017



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Other awards and honors

/

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
DI MOLFETTA SERGIO	A guide for the use of LibreView digital diabetes platform in clinical practice: Expert paper of the Italian Working Group on Diabetes and Technology	Article	109867	187	2022	10.1016/j.diabres.2022.109867	35405166	0	F
Laviola Luigi	Comparative Effectiveness of Switching From First-Generation Basal Insulin to Glargine 300 U/ml or Degludec 100 U/ml in Type 1 Diabetes: The RESTORE-1 Study	Article	509-525	12	2021	10.1007/s13300-020-00982-z	NOT_FOUND	2	F
PITICCHIO TOMMASO	Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: a new key to understand the COVID-19 pandemic; A comprehensive review	Review	1553-1570	44	2021	10.1007/s40618-020-01486-0	33583003	8	O
DI MOLFETTA SERGIO	Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis	Article	e001092	8	2020	10.1136/bmjdr-2019-001092	32487593	15	O
Laviola Luigi	The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor	Review	5732956	2020	2020	10.1155/2020/5732956	32509147	81	O
Tumino Dario	Nodular Thyroid Disease in the Era of Precision Medicine	Review	907	10	2020	10.3389/fendo.2019.00907	32038482	14	F
Nigi Laura	Targeting microRNAs as a therapeutic strategy to reduce oxidative stress in diabetes	Review	6358	20	2019	10.3390/ijms20246358	31861156	18	O
SCOZZARO MARIA TIZIANA	Intestinal glucose absorption is a key determinant of 1-hour postload plasma glucose levels in nondiabetic subjects	Article	2131-2139	104	2019	10.1210/jc.2018-02166	30445459	5	O
SEBASTIANI GUIDO	Lymphocyte-Derived Exosomal MicroRNAs Promote Pancreatic ? Cell Death and May Contribute to Type 1 Diabetes Development	Article	348-361.e6	29	2019	10.1016/j.cmet.2018.09.011	30318337	112	O
Frittitta Lucia	Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: Role of insulin signalling and therapeutic implications	Review	3306	19	2018	10.3390/ijms19113306	30355995	75	L



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SOLINI ANNA	A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review	Article	167-187	45	2018	10.1111/jcpe.12837	29277926	137	O
Nigi Laura	MicroRNAs as regulators of insulin signaling: Research updates and potential therapeutic perspectives in type 2 diabetes	Review	3705	19	2018	10.3390/ijms19123705	30469501	33	F
Laviola Luigi	Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases	Review	1-19	100	2018	10.1016/j.vph.2017.05.005	28579545	441	O
Nigi Laura	Circulating microRNAs and diabetes mellitus: a novel tool for disease prediction, diagnosis, and staging?	Review	591-610	40	2017	10.1007/s40618-017-0611-4	28213644	56	O
SOLINI ANNA	Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: A pilot study	Article	138	16	2017	10.1186/s12933-017-0621-8	29061124	178	F
SEBASTIANI GUIDO	MicroRNAs miR-23a-3p, miR-23b-3p, and miR-149-5p regulate the expression of proapoptotic bh3-only proteins DP5 and PUMA in human pancreatic β -cells	Article	100-112	66	2017	10.2337/db16-0592	27737950	62	O
SEBASTIANI GUIDO	Dapagliflozin modulates glucagon secretion in an SGLT2-independent manner in murine alpha cells	Article	512-520	43	2017	10.1016/j.diabet.2017.04.002	28499695	40	O
SEBASTIANI GUIDO	Circulating microRNA (miRNA) expression profiling in plasma of patients with gestational diabetes mellitus reveals upregulation of miRNA miR-330-3p	Article	345	8	2017	10.3389/fendo.2017.00345	29312141	45	F
Frittitta Lucia	Insulin, insulin receptors, and cancer	Review	1365-1376	39	2016	10.1007/s40618-016-0508-7	27368923	121	L
Nigi Laura	Erectile dysfunction and diabetes: Association with the impairment of lipid metabolism and oxidative stress	Article	70-78	49	2016	10.1016/j.clinbiochem.2015.10.004	26500005	6	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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Frittitta Lucia	Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: A randomized controlled crossover trial	Article	61-68	31	2015	10.1002/dmrr.2557	24816997	43	O
Frittitta Lucia	Association between resistin levels and all-cause and cardiovascular mortality: A new study and a systematic review and meta-analysis	Review	e0120419	10	2015	10.1371/journal.pone.0120419	25793385	53	O
SEBASTIANI GUIDO	MicroRNA-124a is hyperexpressed in type 2 diabetic human pancreatic islets and negatively regulates insulin secretion	Article	523-530	52	2015	10.1007/s00592-014-0675-y	25408296	89	F
SOLINI ANNA	Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: Role of perivascular adipose tissue	Article	784-794	36	2015	10.1093/eurheartj/ehu072	24578389	90	L
SOLINI ANNA	Role of podocyte B7-1 in diabetic nephropathy	Article	1415-1429	25	2014	10.1681/ASN.2013050518	24676639	94	O
Tumino Dario	High prevalence of thyroid dysfunction in pregnant women	Article	407-411	36	2013	10.3275/8658	23095459	30	O
Laviola Luigi	HbA _{1c} variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: The renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian Multicenter Study	Article	2301-2310	36	2013	10.2337/dc12-2264	23491522	96	O
Laviola Luigi	Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: The RIACE Italian multicentre study	Article	176-191	274	2013	10.1111/joim.12073	23565931	98	O
Frittitta Lucia	Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients	Review	808-815	23	2013	10.1016/j.numecd.2013.05.006	23932729	54	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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SOLINI ANNA	HbA<inf>1c</inf> variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: The renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian Multicenter Study	Article	2301-2310	36	2013	10.2337/dc12-2264	23491522	91	O
Nigi Laura	Combination therapy with metformin plus vildagliptin in type 2 diabetes mellitus	Review	1377-1384	13	2012	10.1517/14656566.2012.667078	22397507	11	O

* 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?	No
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)?	No
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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

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.	<input checked="" type="checkbox"/>
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	<input checked="" type="checkbox"/>
Data-Related Questions and Data Protection (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)	
For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.	<input checked="" type="checkbox"/>
Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities?	<input checked="" type="checkbox"/>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Toscana</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea</p>

<p>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?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>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?</p>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>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.</p>	

5 – Description Project

Summary description

TT2D is a major burden for the society. Its impact on both life expectancy and quality is almost entirely driven by the development of micro- and macro-vascular complications, whose occurrence at the individual patient level are still highly unpredictable. Clearly poor glycemic, blood pressure and lipids control are major stressors, however their impact is largely modulated by Env&LS as well as Biologic factors. Presumably the 3 major Damage-transducers mechanisms (glycation, inflammation and oxidation) display different responses to the Stressors on the bases of the individual set of Biologic and Env&LS Modulators. By exploiting an extensive, accurate and hypothesis-driven characterisation of extreme phenotypes, in terms of susceptibility to DRC, we will be able to reveal which are the major factors that in the individual patient are likely to be responsible for the development and/or resistance to complications.

Background / State of the art

According to the GBD initiative, in Italy in 2019 among subjects 55-89 yrs, 24% had type 2 diabetes (T2D) and the disease was responsible for 634,055 DALYs, representing 5.5% of all DALYs due to all NCCDs in this age range (personal data). If we add the burden of living with any diabetes-related complications (DRC) both on the individuals and on the health care system, the burden on society becomes impressive.

The incidence of macro- (MacroV) and microvascular (MicroV) DRC is extremely variable among the patients and the known major risk factors (disease duration, HbA1c, blood pressure and lipids) explain only 50-70% of this variability (PMID:28494618). Indeed, MicroV DRC are already present in 40-50% at the diagnosis of T2D (PMID:32819978) whilst a substantial fraction (50%) of subjects do not develop any MicroV DRC even after 50 years of type 1 diabetes (PMID: 17507696).

Most of the research in this area stems from either experimental studies, with marginal clinical impact, or large epidemiologic studies, lacking of accurate biological characterizations and mostly focusing on specific DRC. Provided that DRC share a common background in terms of pathophysiology (PMID:33143626) it is possible to test a solid hypothesis (Preliminary data picture) and exploit extreme phenotypes to verify it. This will fuel the discovery of robust novel individualized predictors and allows to gain insight into the major mechanisms involved.

Description and distribution of activities of each operating unit

UO 1 will prepare the submission to the Ethics committee and will provide the 3 recruiting centers with: a) detailed instructions on the inclusion and exclusion criteria, b) all necessary questionnaires (diet and lifestyle, DNI), d) the instruction



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

on how to collect the relevant clinical variables (Exposure and variability, DRC score, concomitant treatments) c) an electronic case report form to be stored and used in cloud. Unit 1 will select 250 patients for aim 1 and recruit 120 of the 3 specific phenotypes (40 each) for Aim 2 and will receive and store the plasma and urinary samples from Unit 2 and 3 and provide for the transfer to Unit 4. Finally, Unit 1 will perform the assay of Damage-Transducers (pentosidine, carboxymethyl lysine, F2 isoprostanes, 3-nitro tyrosine, total antioxidant capacity, hsCRP, IL6, IL1 β , IL18, TNF α , TGF β).

UO 2 will select 500 patients for aim 1 and recruit 120 of the 3 specific phenotypes (40 each). Unit 2 will be responsible of the questionnaire (training and validation).

UO 3 will recruit 250 patients for aim 1 and 120 of the 3 specific phenotypes (40 each) for Aim 2 and will perform the assays of all Hormonal modulators (insulin, leptin, IGF-1, testosterone, DEHA and glucagon).

UO 4 will perform the miRNA assays analyze circulating miRNAs and other small RNAs from plasma samples collected by other Units. Specifically, using a previously validated protocol (PMID: 34189472), Unit 4 will analyze plasma-derived RNAs for the detection of circulating RNAs using small RNA-seq and RT-qPCR for the screening, quantification and validation of annotated miRNAs, isomiRs and new classes of small RNAs. Small RNA cDNA-based Libraries will be prepared using QIASeq miRNA library preparation kit (Qiagen), specifically designed to generate cDNA from very small amount of RNA. Circulating small non-coding RNAs will be correlated with the metabolic phenotype, presence of complications and with other biochemical-inflammatory variables, allowing the identification of specific signatures and novel markers.

All research collaborators have contributed to the study design and will participate to data analysis, results discussion and to any scientific products build up.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

a) Verify the clinical use a novel diabetes-related complication score (DRC score)

We will first standardize the methods and procedures to evaluate this DRC. We have created an algorithm to provide a quick and accurate assessment of the severity of all DRC that is based on the collection of information on previous clinical events, simple questionnaires and a set of basic clinical findings. For macrovascular DRC (MacroV Score) it separately explores 3 major domains: coronary, cerebrovascular and lower limb; for microvascular DRC (MicroV Score) it focuses on kidney, foot, eye and nerves. Events or established clinical diagnoses and evidences from imaging and tests are weighted 3, 2 or 1 according to their clinical relevance (Preliminary data picture c). MacroV plus MicroV Scores will provide a Total DRC score whose frequency distribution, in a randomly selected group of T2D outpatients shows a wide distribution and a weak correlation with the duration of the disease (see preliminary data picture). We will test the performance of the algorithm on a randomly selected larger cohort of outpatients with T2D (n=1,000) and these results will be used to refine its structure, if necessary, and define the thresholds for low burden and high burden of DRC. The preliminary data indicate that in a random sample of 100 patients from UO1, when a threshold of High DRC score of ≥ 7 is used 8% of the patients fall in the StDRC extreme phenotype and when a threshold of Low DRC score of ≤ 2 is used, 9% fall in the extreme phenotype of RtDRC. We are convinced that the data on a population of 1,000 patients will not only provide an accurate estimate of the interindividual variability of the susceptibility to DRC, but also will allow to verify the clustering of micro and macrovascular DRC and estimate in T2D patients to what extent MicroV or MacroV DRC are dependent on the duration the disease. Last but not least we strongly believe that the DRC score will improve the standard of care by promoting in diabetes care providers the awareness of the multidimensional aspects of DRC and the attitude toward a systematic collection of a minimum set of information.

b) Standardization of the methods to acquire the clinical data for aims 2



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Specific aim 2

Recruit the patients and collect all the clinical and biochemical variables

- a) Select and recruit 2 extreme phenotypes and 1 control group on the bases of two dimensions: 1) diabetes duration (Short = +/- 5 from diagnosis; Long ≥ 20 yrs) and 2) Burden of DRC (High DRC Score; Low DRC score). The 2 groups will consist of 120 patients susceptible to DRC (StDRC: ShortDD and high DRC score) and 120 RtDRC (LongDD and low DRC score). 120 subjects (LongDD and intermediate DRC score) will be used as controls. Patients will be of either sex, with age 45-85 yrs and T2D diagnosed before age 80, without the following conditions: heavy smokers (smoke load >50 pack*ys), morbid obesity (BMI ≥ 40 kg/m²), familial hypercholesterolemia, systemic autoimmune diseases, severe psychiatric diseases, recent (12 months) cancer or ongoing antineoplastic therapy, extremely poor hygiene, advanced heart failure, respiratory or liver insufficiency, cognitive impairment.
- c) Measure the Exposure (Mean over minimum 3 visits) and the Fluctuation (SD) of the major risk factors for DRC: HbA1c, blood pressure, lipids as well as the intensity of their treatment.
- b) Measure the Env&LS Modulators (Smoke-load, Mean and SD BMI, Exercise, Diet and Sleep quality, Depression, and Pain).
- c) Measure plasma and urinary biomarkers of Damage-transducers: Oxidation (F2 isoprostanes, 3-nitro tyrosine, total antioxidant capacity), Advanced Glycation Endproducts (pentosidine, carboxymethyl lysine) and Inflammation hsCRP, IL6, IL1 β , IL18, TNF α , TGF β
- d) Measure Biologic Damage-Modulators (miRNAs, IGF-1, insulin, testosterone, DHEA, leptin, glucagon)
- e) select the variables that most efficiently sense the susceptibility to DRC showing a clear gradient across the 3 groups (StDRC, CG, RtDRC).

Specific aim 3

Verify our hypothesis

- a) By using the selected variables from aim 2 e), we will test a mechanism-based hypothesis to unravel the major independent factors responsible for susceptibility to complications according to this model:
Damage-transducers = a + b*Exposure&Fluctuations + c*Env&LS Modulators + d*Biologic Damage Modulators + Confounders
- b) By using the selected variables from aim 2 e), we will test the best predictors of susceptibility to complications according to the following 2 logistic model:
StDRC vs CG = a + b * Exposure&Fluctuations + c * Env&LS Modulators + d * Biologic Damage Modulators
RtDRC vs CG = a + b * Exposure&Fluctuations + c * Env&LS Modulators + d * Biologic Damage Modulators

Experimental design aim 1

This cross-sectional survey by describing how the Micro and Macro vascular DRC cluster in each single patient and to what extent in the whole group they are dependent on disease duration, will eventually provide a robust background for the definition of the two extreme phenotypes: Susceptible and Resistant to DRC. This part of the study not only will be functional to test and validate the DRC score, but also will allow to perform an initial screening of the patients that will be enrolled for aim 2.

To this aim we will collect data from at least 1,000 patients with T2D attending the outpatient clinics of the 3 recruiting Units; unit 1 and 3 will contribute with at least 250 patients each and unit 2 with at least 500 patients. Before searching for the patients and selecting them, we will establish and uniform the criteria for the definitions of events and for the interpretation of the tests across the 3 centers. This will be a random sampling on the patients with any disease duration and with at least 4 visits in the last 5 years (more visits are often necessary to complete the screening of complications) and with available data on all DRC allowing for maximum 1 missing test (which will be scored as zero). The time of each event or diagnosis with respect to disease duration will not be considered for this analysis. The DRC score will be plotted against disease duration (as in preliminary data picture) and on the bases of data distribution we will eventually refine the thresholds for defining the patients as susceptible or resistant to DRC (our initial estimate being disease duration $-/+5$ yrs and DRC score



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

≥ 7 and disease duration ≥ 20 yrs and DRC score ≤ 2 , respectively). The full screening of complications if necessary, can be completed also through extra visits provided that they are planned within the time established to achieve this aim (4 months).

Experimental design aim 2

This will be a case-control study. The 3 groups of subjects with type 2 diabetes, differing for their susceptibility to DRC, will be extensively phenotyped and compared. The time of emergence of the complications in the patients of the control group will be verified in order to avoid misclassifications (namely patients with intermediate duration of disease who developed their complications during the first 5 years of the disease). While the definition of StDRC and RtDRC are rather straight, the definition of the control group (i.e. those normally susceptible to DRC) is more complex. We decided to select those with medium-long duration of the disease and with an intermediate burden of complications, whose precise limits however, cannot be precisely defined a priori, they will be established on the bases of the data generated by aim 1 by sampling among the subjects that after 10 years of diabetes fall close to the regression line of the scatterplot diabetes duration vs DRC score (i.e. those with the "expected" burden of DRC). This will make it possible to avoid strong imbalances among the 3 groups in terms of age, disease duration and DRC.

A crucial part that strengthens our experimental design is the grouping of the variables related to the phenotype according to a well-defined hypothesis, whose structure is schematised in the preliminary data figure. This hypothesis is based on the current knowledge of the mechanisms responsible of the development of micro and macrovascular complications, which is based mostly on experimental data. Clearly the major player is the exposure to the metabolic as well as the hemodynamic stressors, whose burden depends not only on the mean values, but also their fluctuations (1). A number of factors then can amplify or attenuate the biologic damage (2), and they can be dependent on: lifestyle and environment (3), miRNA (4) and a specific set of hormones (5). The biologic damage, in turn is generated by the activation of 3 major pathways (oxidative stress, glycation and inflammation), which can be measured through a set of validated plasma biomarkers (6). Clearly, these measurements are collected in a moment that might rather reflect the contemporary burden of stressors and not the whole exposure. We will take into consideration also this possibility in the analysis of testing both the chronic (5 yrs) and the recent (1-2 yrs) exposure. Another crucial aspect is the choice of the questionnaires related to Environmental&Lifestyle factors. For exercise, diet and sleep quality we have prepared an ad hoc questionnaire, which largely focuses on diet quality in terms of macronutrients, their circadian distribution, and on consumption of widely recognised healthy food (7). The questionnaire, currently under validation in a large population of normal subjects, requires to be administered by a nutritionist/dietitian and allows the calculation of adherence to Mediterranean diet according to a validated algorithm (PyrMDS).

The variables that will appear to have a clear gradient across the 3 groups will be considered relevant and selected for Specific aim 3.

Experimental design aim 3

This is an explorative analysis that could verify - or possibly refine - the main hypothesis. The strength of this approach is that it is hypothesis driven, but also relies on a pre-screening of variables (from Aim 2). This approach will avoid the inflation of variables that can be either redundant or not relevant and would prevent the need to have a huge sample size. The adoption of extreme phenotypes will also make it possible to reduce the background noise generated by weak and probably less relevant signals. One important aspect of this modelling is the definition of confounders, which will at least be the following: center, sex, age, drugs, ethnicity, education.

Aim 3 (though not explicitly stated in the LOI) includes a discovery branch that focuses on the measurement of a novel family of small RNA: the isomiRs. Canonical miRNAs undergo Templet- and NonTemplet-dependent variations generating molecules that can have biologic action like post-transcriptional gene silencing and modulation of miRNAs effects (8). While preliminary studies focused on β cell function (9) and autoimmune diabetes (10), no study has addressed the topic of DRC.

Picture to support preliminary data



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Preliminary data picture.pdf

Hypothesis and significance

Hypothesis (Preliminary data picture)

The development of DRC depends on the effect of the Exposure (Mean) and Fluctuation (SD) to metabolic (HbA1c, lipids) and hemodynamic (blood pressure) stressors on 3 major biologic Damage-transducers process (Oxidation, Advanced Glycation Endproducts, Inflammation). The sensitivity of each process to each Stressor depends on the combination of Env&LS and Biologic Modulators (miRNA and hormones).

The subjects with high susceptibility or resistance to the development in DRC differs in terms of their individual sensitivity of Damage-transducer activation in response to the exposure to stressors.

Significance

The detection of the most important modulators of the biologic responses to Stressors will allow to identify the subjects at risk of DRC and will allow to design and test more effective personalized prevention strategies.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Aim 1 - Data will be retrieved from the electronic records used at the 3 recruiting centres by randomly sampling the cohort of patients with T2D attending regularly the outpatient clinic (>or=4 visits in the last 5 years) adopting the exclusion criteria: age >or=85 yrs, BMI>or=40 kg/m², severe co morbidities unrelated to DRC (active liver, skin, neurologic, pulmonary, pancreatic, rheumatologic, psychiatric or neoplastic diseases), heavy smokers (40 pack*yrs), social deprivation.

We have already prepared an electronic record (Excel) with the following variables and instructions for data entry: gender, age and diabetes duration and the variables indicated in the DRC score table of the Preliminary data figure. The data will be regularly transferred in a dedicated cloud (Dropbox) and will undergo quality control (with feed-back on the researchers) every 2-3 weeks, performed by UO1 researchers.

Aim 2 and 3 - Part of the patients will be identified from the data produced by aim 1. Data will be retrieved from the local outpatient clinic electronic records, from already planned visits and from extra visits, in case of missing data. The selected patients will be asked to undergo the Study Entry visit for the collection of the informed consent, of uncertain or missing data and for the administration of the questionnaires. A final visit will be planned within 1 month for plasma and overnight urine collection.

A paper CRF will be prepared and distributed to the centres with all the main variables (and instructions). Data at each center will be transferred by the researchers on an electronic record kept in a dedicated personal computer and regularly transferred in a dedicated cloud (Dropbox) for quality control.

In addition to age, sex, diabetes duration and DRC score data as in Aim 1, the following variables will be collected:

- mean and SD over the last 5-10 yrs and over the last 2 year of: HbA1c, blood pressure, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides.
- Smoking (pack-yrs), body weight (mean and SD of BMI over the last 5 yrs), Depression (treatment with SRI), Pain (frequency of FANS), Sedentary time (min/day), Exercise light, moderate, intense (min/day), Diet quality (ad hoc Questionnaire), Sleeping pattern (ad hoc questionnaire).
- miRNA (UO4), IGF-1, insulin, testosterone, DHEA, leptin, glucagon (UO3)
- plasma MDA, 3-nitrotyrosine, total antioxidant capacity, carboxymethyl lysine, Pentosidine, hsCRP, IL6, IL1 β , IL18, TGF β , TNFa, Urinary 8-isoprostane, creatinine.
- Confounders: ongoing treatment, education (years), center (1,2,3)

Circulating miRNA will be assayed as follows: RNA extraction from 200 μ L of plasma-EDTA will be performed using Norgen Plasma/Serum RNA Purification Kit. The Small RNA-seq profiling will be performed using QiaSeq miRNA Library preparation kit (Qiagen) using a previously standardized methodology (11). Each library will be prepared starting from total extracted RNA. Then, each of them will be subjected to QC to verify successful library fragments generation and adequate



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

concentration. Each library will be sequenced using NOVAseq 6000 Illumina instrument. Small RNAs of interest will be validated in the same samples using droplet digital PCR (ddPCR). RNA will be reverse transcribed using a small RNA specific kit (miRCURY LNA RT Kit - Exiqon) and DdPCR will be performed using QX200 ddPCR system (Biorad). Analysis will be performed using Quantasoft software.

Plasma 3-nitrotyrosine, carboxymethyl lysine, pentosidine and urinary 8-isoprostane: ELISA kits on Bio-Rad iMark(TM) Microplate Absorbance Reader; Malondialdehyde: TBARS Fluorimetric method on Perkin Elmer VICTOR 3 instrument; Total Antioxidant Capacity and creatinine: Spectrophotometric method on Beckman Synchron Unicel 600 instrument; hsPCR: Immunoturbidimetric on Beckman Synchron Unicel 600 instrument; TGF- β , IL-6, IL-1 β , IL-18 and TNF- α : Multiplex immunoassay with Luminex® xMAP® technology on Bio-Rad Bio-Plex® 200 instrument.

Statistic plan

The strategy is to proceed in consecutive steps according to the Aims.

Aim 1 - At the end of Aim 1 we will produce a scatterplot of DRC score vs diabetes duration. We will exclude the extreme phenotypes (StDRC and RtDRC, approx. 20%) and make a linear regression with the remaining patients (80%). The subjects that stay within the confidence limits of the regression (whose difference between predicted and observed DRC score is ≤ 2) and with more than 10 yrs of disease duration will be taken as criteria for the definition of the Control Group (i.e. those with the expected normal prevalence of complications as a function of age).

Aim 2 - Through the criteria established by Aim 1 we will enroll the 3 groups of 120 patients each (StDRC, CG and RtDRC) and create the database and collect the plasma and urine samples. The diet questionnaire will generate an estimate of diet composition (% carbohydrate, protein and lipids) and a Mediterranean Diet Adherence score (PyrMDS). The information derived from the exercise and sleeping habits will be used as it is generated by the questionnaire. Mean and SD of the variables of exposure to stressors will be calculated. All the other variables from the clinical record and from the laboratories will be used as they are generated as continuous or categorical. The variables showing a trend across the 3 groups by ANOVA or Chi-squared tests will be selected for the main analysis (Aim3).

Aim 3 - The variables selected through Aim 2 will enter the 2 hypothesis testing models. The first model of multiple regression is built to detect the major modulators of Biologic Damage transducers and will be run in the whole cohort. The other model (logistic) is built to detect the most important factors that identify the susceptibility to complications.

Statistical analysis

Aim 1: Linear regression analysis will be performed through standard methods after removing the extreme phenotypes. This will yield a regression line depicting the natural course of the development of DRC as a function of diabetes duration. The subjects falling more closely to the regression line with a disease duration greater than 10 yrs will be selected using the distribution of the residuals of this subgroup. This decision is based on the need to select patients that have the expected rate of DRC (i.e. are neither StDRC nor RtDRC) and that have an age and prevalence rates of DRC intermediate with respect to the 2 extreme phenotypes, since these two factors are likely to have relevant effects on most of the possible confounders (intensity of the pharmacologic treatment, diabetes duration, biologic alterations induced directly by the DRC).

Aim 2: ANOVA and Chi-squared tests will be done on the set of strategic variables (Exposure to stressors, Biologic Damage Modulators, Environmental&Lifestyle Modulators, Biologic damage transducers), post-hoc comparisons of the group mean values (trend analysis) will be used to identify the variables that are more likely to be relevant and will be used in Aim 3 models. The same analysis will be done on Confounders to select the most relevant.

Aim 3: We will use 2 models.

A multiple regression model with the following structure:

$$\text{Damage-transducers} = a + b * \text{Exposure\&Fluctuations} + c * \text{Env\&LS Modulators} + d * \text{Biologic Damage Modulators} + \text{Confounders}$$

A logistic model with the following structure

$$\text{StDRC/CG} = a + b * \text{Exposure\&Fluctuations} + c * \text{Env\&LS Modulators} + d * \text{Biologic Damage Modulators}$$

$$\text{RtDRC/CG} = a + b * \text{Exposure\&Fluctuations} + c * \text{Env\&LS Modulators} + d * \text{Biologic Damage Modulators}$$



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Sample size

Aim 1: The association of DRC to diabetes duration is expected to be robust and in our preliminary data the regression coefficient was = 0.50; therefore, a sample size of 1,000 patients is, if any, oversized, but it will guarantee: accuracy in the identification of the extreme phenotypes, refinement of the definitions and, last but not least will allow to describe the natural trend of incidence of any DRC in relationship with disease duration, which is still poorly defined.

Aim 2: The sample size of 120 per group will make it possible to see a difference between groups that is $\geq SD/2$ (effect size = 0.5), which we consider biologically significant. The sample size of 360 patients of the 3 phenotypes (120 each) according to the rule of >10 patients per variable of multivariate models will allow us to handle a maximum of 36 variables and we expect to find/select approx. 20 variables from group comparisons. For logistic analysis the sample size will be 240, which will enable to us the use of up to 24 variables, and also in this case we expect to use max 20.

Timing of analysis data

The whole study duration will be 24 months. Aim 1 will be achieved in 4 months. Patient enrollment for Aim 2 will last 12 months. No follow-up is planned.

5.6 Expected outcomes

- 1) Micro and macrovascular DRC tend to cluster in susceptible individuals
- 2) The novel score can easily be used in clinics for the immediate and comprehensive identification in the individual burden of DRC.
- 2) The condition of being Susceptible or Resistant to DRC can be easily diagnosed
- 3) The major mechanism/s that in humans is/are likely to be responsible for the development of DRC can be identified
- 4) It is possible to predict the individual likelihood to be susceptible or resistant to the development of DRC

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Problem 1) Heterogeneity among the 3 recruiting centers in data availability and interpretation

Solution 1) We have already informally discussed this issue and verified an extensive overlap of the clinical strategies and resources. Each center already has the technology, in house or through established collaboration, to perform the tests that are necessary to complete the DRC score. Nevertheless, three virtual meetings each of 3-5 hours will be organized to standardize procedures, data interpretation and data collection. The first for Aim 1 data collection, and two for Aim 2, one at the beginning of recruitment and one after 3 months to discuss the most commonly encountered critical issues.

Problem 2) Slow patient enrollment. We expect to find some difficulty particularly in enrolling subjects with high DRC burden and low duration of disease because they might attend specialty clinics (foot, nephrology, cardiology, neurology, vascular surgery) or different diabetes outpatient clinics.

Solution 2) Each center already has established collaborations with the different specialists and with the different local diabetes clinics and might exploit them to speed-up the recruitment. If necessary, we might exploit the 6 months extension that is offered by this call.

Problem 3) Aim 2 failure: the comparisons among the three phenotypes do not generate a substantial set of variables showing a clear trend to be used for regression modelling.

Solution 3) This event is extremely unlikely since the phenotyping is extremely rich and oriented to explore the mechanisms that are known to be relevant in the pathogenesis of DRC. Nevertheless, the stored plasma and urine samples will be an extremely valuable biobank on which we can do discovery science in collaboration with other high-throughput laboratories (metabolomics, proteomics) or with laboratories specifically interested in single pathways/hypothesis. The available full miRNA sub types detection and assay will also be exploited to this purpose.



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Problem 4) The data are cross sectional therefore a true cause-effect relationship cannot be established.

Solution 4) We designed this study to comply with the 2-years requisite of this call. In this short time frame no clinically relevant outcome can possibly be achieved in terms of DRC. The choice of extreme phenotypes will circumvent this limitation and allow us to identify the factors that are more likely to be clinically relevant. The 3 recruiting centers already informally discussed the possibility of expanding the recruitment to include a group of patients with short duration of diabetes and no complications that will be followed over time to test the validity of the selected predictors of susceptibility to DRC. We might apply to future competitive calls to sustain the costs of this recruitment, of the additional assays and of the follow-up.

5.8 Significance and Innovation

The novelty and the potential significance of this study relies on the main question it addresses namely, why the development of DRC is so heterogeneous, and on two specific original aspects of the experimental approach. One is the idea that micro and macro vascular DRC should be considered as a unicum, acknowledging the substantial relationship that exists between the two and also the shared pathogenetic mechanisms (12); indeed the creation of an algorithm to establish the overall DRC burden in the individual patient with diabetes is entirely novel and will empower the careful detection and screening of DRC.

The other aspect is that by testing the hypothesis that experimental and sparse clinical studies have contributed to generate on the pathogenesis of DRC (13), it will shed light on the most important factors that modulate the biologic damage in response to metabolic and hemodynamic stress. No similar study has ever been done in humans.

5.9 Bibliography

- 1) Ceriello A et al "Variability of risk factors and diabetes complications" *Cardiovasc Diabetol* 2021 May 7; 20(1): 101.
- 2) Rask-Madsen C et al "Vascular complications of diabetes, mechanisms of injury and protective factors" *Cell Metab* 2013; 17(1): 20-33.
- 3) Oza MJ et al "Role of dietary modifications in the management of diabetic complications" *Pharmacol Res* 2021; 168:105602.
- 4) Barutta F et al "MicroRNA and microvascular complications of diabetes" *Int J Endocrinol* 2018: 6890501.
- 5) Wang C et al "Novel associations between sex hormones and diabetic complications in men and post menopausal women: a cross sectiona study" *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18:97.
- 6) Forbes JM et al "Mechanisms of diabetic complications" *Physiol Rev* 2013; 93:137-188.
- 7) D'Alessandro A et al "Mediterranean diet pyramid: a proposal for italian people. A systematic review of prospective studies to derive serving sizes" *Nutrients* 2019; 11(6): 1296.
- 8) Tommasello L et al "The microRNA family gets wider: the isomiRs classification and role" *Front Cell Dev Biol* 2021: 9 June.
- 9) Baran-Gale J et al "Beta cell 5'shifted isomiRs are candidate regulatory hubs in type 32 diabetes" *PlosOne* 2013; 8(9): e73240.
- 10) Sorgjerd EP et al "Small RNAs are differentially expressed in autoimmune and non-autoimmune diabetes and controls" *Eur J Endocrinol* 2022 Ahead of publication.
- 11) Grieco GE et al "Protocol to analyze circulating small non-coding RNAs by high-througoutput RNA sequencing from human plasma samples" *STAR Protoc* 2021; 2(3): 100606.
- 12) Krentz AJ et al "Interactions between microvascular and macrovascular diseese in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications" *Diab, Obes Metab* 2007,9(6): 781-91.
- 13) Park S et al "Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes" *Arch Pharm Res* 2019; 42: 252-262.



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Month 4-5: Ethics committee approval of the final version of the protocol and registration number

Month 5-6: Report of data related to Aim 1 and first patient enrollment in at least 1 center for Aim 2

Month 11-12: Mid-term (50%) recruitment report with analysis of any delay and implementation of measures to reach the planned full recruitment

Month 23-24: Report of final results

Milestones 12 month

Enrollment of 1000 patients for Aim 1, extreme phenotypes and control group definition, ethic committee approval, standardization of procedures related to data and samples collection, storage and transfer. Enrolment of 50% of Aim 2 patients, and data base of the clinical data.

Milestones 24 month

Enrollment of 360 patients of the three phenotypes (stDRC, RtDRC and CG), database completion, plasma and urine sample collection and transfer to the 3 laboratories. Performance of the assays and analysis of the data, final report.

Gantt chart

Gantt chart.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

UO1: Dietology Unit of the Pisa University Hospital and University Department laboratory of Metabolism, nutrition and atherosclerosis. The Dietology Unit runs a Diabetes outpatient clinic (3,000 active patients) with 2 full time MDs, 2 interns, 1 dietitian and 2 nurses. The clinic is equipped with EchoDoppler, Biothesiometer, Vascular Doppler (ABI), NeuroTester. The laboratory is equipped with -80C° freezers, refrigerated centrifuge, spectrophotometer plate reader, Multiplex Technology, Mass spectrometry, HPLC. The personnel consists of 2 full time permanent Biologist/technicians, 2 full time biologists under temporary contracts.

UO2: Regional Referral Center for diabetes since February 2022 with more than 15,000 outpatient visit/year in 8 rooms for the visits, 1 room dedicated to the screenings of diabetic foot, including 2 biothesiometer, and 1 room equipped with echocolorDoppler for the screening of macroangiopathy. The center has also a solid collaboration with ophthalmologists for the screenings of retinopathy. The center has also 3 nurses and 1 dietitian. The OU has access to a research laboratory equipped with refrigerators at -20 and -80C°.

UO3: Diabetes Outpatient Clinic with over 6,000 active patients run by 5 endocrinologists, 6 in-training medical doctors, 4 diabetes-dedicated nurses and 3 dieticians. It is equipped with 3 Esaote® ultrasound devices, biothesiometers, retinal camera. The Endocrinology Unit also has a dedicated hormonal laboratory section (over 15,000 yearly lab tests), equipped with chemical and biological hoods, refrigerators, -80 °C and -20°C freezers, a walk-in cold room, a "hot room" for the manipulation of radioactive material.

UO4: The laboratory is located in the Toscana Life Sciences (TLS) Park in Siena and is dedicated to diabetes research. It is fully equipped for molecular, cell biology and immunohistochemistry facilities as well as for molecular -omics technologies and data analysis. In particular, it has full access to: next generation sequencing and biomedical library. The main equipment includes (but not limited to): ViiA7 Quantitative Real Time PCR, QX200 Droplet Digital PCR (Biorad), Thermal-Cycler for PCR, Agilent 2100 Bioanalyzer, MiSeq, HiSeq 2500 and Novaseq 6000 Illumina sequencers, Qubit 3000 fluorometer. The laboratory also works closely with the Tuscany Centre for Precision Medicine (CRMeP- UNISI) and is therefore fully supported in high-throughput and bioinformatics analyses.



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Subcontract

no subcontract

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

Secondary collaborators researchers are 2 medical doctors necessary for the recruitment the patents, the collection of all the variables and of the blood and urinary samples (Dario Tumino and Tommaso Piticchio UO2) and 1 biologist to conduct the laboratory work (Tiziana Scozzaro in UO1).

One major task of this project is the accurate patient selection, that requires an active search over the clinical records of the outpatients and the inpatients as well as during the everyday clinics and UO2 will provide the larger set of patients for Aim 1 (n=300), while UO1 and UO3 will provide n=100-150 each. Secondary collaborators researchers (Dario Tumino and Tommaso Piticchio UO2) will be in charge not only of patient recruitment at UO2, data collection and storage, but also of the following activities: Fundus oculi, vascular assessments, cardiac autonomic tests and the administration of additional questionnaires: sleep quality (Pittsburgh Scale), physical activity (IPAQ), adherence to Mediterranean diet (MEDAS), that will be used to validate a novel unique and short questionnaire on diet, sleep and physical activity that we have developed to be used in clinics.

The assay of Damage Transducers (pentosidine, carboxymethyl lysine, F2 isoprostanes, 3-nitro tyrosine, total antioxidant capacity, hsCRP, IL6, IL1 β , IL18, TNFalpha, TGF β) will be done by the secondary collaborator researcher dr. Tiziana Scozzaro in UO1. Dr. Tiziana Scozzaro after a 6-year working experience in the University Lab. of Metabolism, Nutrition and Atherosclerosis led by Prof. Andrea Natali, has developed the necessary skills to autonomously perform clinical chemistry, HPLC, ECLIA and ELISA tests and to handle and maintain complex databases. Determination of miRNAs will be done by the UO4. The assay of Hormones (insulin, leptin, IGF-1, testosterone, DEHA and glucagon) will be done by UO3.

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

What is already know about this topic?

Susceptibility to DRC in T2D is extremely variable and remains highly unpredictable despite the exploitation of powerful tools as AI (1), genetics (2) and metabolomics (3), which have not produced clinically relevant or cost-effective advances in the field. The exposure to metabolic (glycemic control and lipids) and hemodynamic (blood pressure) Stressors, and possibly their fluctuations (4), clearly play a crucial role as evident from many intervention studies (5), which still also indicate this presence of a substantial unexplained residual risk. The biologic mechanisms that are crucial for the development of DRC are known and are related to 3 major biologic responses: glycation, oxidation and inflammation (6), whose sensitivity to stressors in turn is extremely variable being modulated by both Env&LS (7) and Biologic factors like miRNAs (8) and Hormones (9), however the full set of crucial variables have never been evaluated simultaneously in any clinical study.

Details on what is already know about this topic

Currently disease duration and the degree of metabolic and blood pressure control are considered the major factors responsible for the development of DRC. However, these factors alone do not allow to predict DRC with the necessary accuracy. Strategies based on AI, genetics and omics have not revealed particularly effective in absolute terms or in terms of cost-efficacy. Experimental studies have indicated that the pathogenesis of DRC depends on the activation of 3 pathways: Glycation, inflammation and oxidative stress. Sparse clinical evidence suggests that a number of factors modulate the activation of these pathways, namely: fluctuations of the stressors, individual hormonal patterns (insulin, IGF-1, testosterone, DHEA, leptin, glucagon), epigenetic (miRNA) as well as lifestyle and environmental factors (smoking, obesity, diet quality, sleeping pattern, pain and depression). We have carefully selected a set of likely candidates that has never been simultaneously measured.



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

What this research adds?

By combining extremely accurate clinical and molecular profiling to extreme T2D phenotypes in terms of susceptibility to complications, with an approach that has yielded relevant information but only in type 1 diabetes (10), this research will allow to gain solid information on the most relevant factors influencing the development of DRC. In addition, the data will allow to gain insight on the molecular mechanisms that are primarily involved in the genesis of target organ damage.

1) Dagliati A, J Diabetes Sci Technol 2018; 12(2):295-302, 2) Cole JB, Nat Rev Nephrol 2020; 16(7):377-390, 3) Jin Q, Cells 2021; 10(11):2832 4) Ceriello A, Cardiovasc Diabetol 2021; 120:154799, 5) Monami M, Nutr Metab Cardio Dis 2021; 31(9):2539-46.

Details on what this research adds

- This research will prove that the different types of DRC tend to cluster and that they occur according to extremely different rates in relationship to disease duration.
- It will make it possible to define a normal rate of DRC development as a function of age and consequently it will be possible to intercept the subjects with abnormal rates early during the disease.
- It will make it possible to identify which are the most relevant factors that modulate the biologic response to the classic metabolic and haemodynamic stressors and the specific biologic response they act upon.

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

This research might generate a robust, pathophysiology-based, algorithm that will be able to identify the subjects that are susceptible and/or those that are resistant to the development of all DRC, which is still an unmet need with relevant consequences on public health. In addition, we will test and eventually validate a novel DRC score that has been conceived to be relatively easy and feasible in everyday clinical work. Its application will guarantee an elevation of the quality of care of subjects with type 2 diabetes.

6) Babel RA, Curr Diabetes Rev 2021; 17(4):457-73, 7) Sun Z, J Clin Endocrinol Metab 2022; ahead of print (doi: 10.1210/clinem/dgac264), 8) Kaur P, J Physiol Biochem 2022; 78(1):19-37, 9) Wang C, Cardiovasc Diabetol 2019: 97. 10) Keenan H, Diabetes Care 2007; 30(8):1995-7.

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

The complexity of thoroughly evaluating and screening all the DRC is such that it has become impossible to offer the same standard of care to all patients. If our approach reveals successful, the novel DRC score per se could become a simple tool for selecting the patients that are likely to benefit from a more extensive screening. Similarly, the intensity of all the possible clinical interventions (diet, lifestyle, blood pressure, lipids, metabolic control) cannot be equal in all patients therefore our algorithm will offer the possibility to modulate the clinical efforts on the bases of the predicted degree of susceptibility to develop DRC and possibly also to focus on the modulators that are more likely to be relevant in the individual patient. Such an approach will make it possible to employ the available public health resources in a more cost-effective manner.



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

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	28.270,00	28.270,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	390.000,00	0,00	390.000,00	50,90
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	20.000,00	0,00	20.000,00	2,61
3b Supplies	237.600,00	0,00	237.600,00	31,01
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	18.000,00	0,00	18.000,00	2,35
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	16.000,00	0,00	16.000,00	2,09
8 Publication Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	1,57
9 Dissemination	10.500,00	0,00	10.500,00	1,37
10 Overheads *	50.127,00	0,00	50.127,00	6,54
11 Coordination Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	1,57
Total	794.497,00	28.270,00	766.227,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

N/A

Budget Justification	
1 Staff Salary	PI, Co-PI and Research collaborators
2 Researchers' Contracts	5 contracts for secondary researcher (2 yrs), 1 contract fo dietician (2yrs), 1 contract for technician (1yr)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	3 neurotesters, 3 personal computer and 1 -80 freezer
3b Supplies	Commercial kits and reagents
3c Model Costs	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	Insurance, extra visits
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Participation to meetings
8 Publication Costs	1 open access scientific publication for each UO
9 Dissemination	Meetings, communication to the media
10 Overheads	General expenses to operate the project
11 Coordination Costs	Sites visits



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-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Proposed total budget UO1 Institution: Azienda Ospedaliero-Universitaria 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	10.270,00	10.270,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	120.000,00	0,00	120.000,00	43,08
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	10.000,00	0,00	10.000,00	3,59
3b Supplies	100.800,00	0,00	100.800,00	36,19
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,15
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	1,44
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,08
9 Dissemination	4.500,00	0,00	4.500,00	1,62
10 Overheads	18.221,00	0,00	18.221,00	6,54
11 Coordination Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	4,31
Total	288.791,00	10.270,00	278.521,00	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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Budget Justification

1 Staff Salary	PI and Co-PI
2 Researchers' Contracts	1 contract for the secondary researcher and 1 contract for a dietician to be recruited, both for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	1 freezer -80C°, Neurotester, Personal computer
3b Supplies	Commercial kits and reagents
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	Insurance, extra visits
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Participation to scientific meetings
8 Publication Costs	1 open acces article
9 Dissemination	Meetings, communication to the media
10 Overheads	General expenses for operating the project
11 Coordination Costs	Sample expedition, site visits



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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Proposed total budget UO2 Institution: Azienda Rilievo Nazionale Alta Specialita' (ARNAS) Garibaldi
(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	18.000,00	18.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	120.000,00	0,00	120.000,00	80,11
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	5.000,00	0,00	5.000,00	3,34
3b Supplies	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	4,01
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	2,67
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	2,00
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	1,34
10 Overheads	9.800,00	0,00	9.800,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	167.800,00	18.000,00	149.800,00	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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Budget Justification

1 Staff Salary	2 research collaboators
2 Researchers' Contracts	2 contracts for the secondary researchers, each for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	Neurotester, personal computer
3b Supplies	none
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	Insurance, extra visits
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Participation to scientific meetings
8 Publication Costs	1 open acces article
9 Dissemination	Meetings, communication to the media
10 Overheads	General expenses for operating the project
11 Coordination Costs	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Proposed total budget UO3 Institution: A.O.U. Policlinico Consorziiale Bari (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	90.000,00	0,00	90.000,00	52,44
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	5.000,00	0,00	5.000,00	2,91
3b Supplies	50.400,00	0,00	50.400,00	29,37
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	3,50
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	2,33
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,75
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	1,17
10 Overheads	11.228,00	0,00	11.228,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	171.628,00	0,00	171.628,00	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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Budget Justification

1 Staff Salary	2 research collaborators
2 Researchers' Contracts	2 contracts for the secondary researchers, each for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	None
3a.2 Equipment (buying)	Neurotester, personal computer
3b Supplies	none
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	Insurance, extra visits
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Participation to scientific meetings
8 Publication Costs	1 open acces article
9 Dissemination	Meetings, communication to the media
10 Overheads	General expenses for operating the project
11 Coordination Costs	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Proposed total budget UO4 Institution: University of Siena (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	36,08
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	86.400,00	0,00	86.400,00	51,96
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	2,41
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,80
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	1,20
10 Overheads	10.878,00	0,00	10.878,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	166.278,00	0,00	166.278,00	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-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Budget Justification

1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	1 contract for secondary researcher for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Commercial kits and reagents
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Participation to scientific meetings
8 Publication Costs	1 open acces article
9 Dissemination	Meetings, communication to the media
10 Overheads	General expended for operating the project
11 Coordination Costs	none



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Toscana	Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Principal Investigator Data

Cognome: Natali

Nome: Andrea

Genere: M

Codice fiscale: NTLNDR61B20G702X

Documento: Carta d'identità, Numero: CA66594JU

Data di nascita: 20/03/1961

Luogo di nascita: Pisa

Provincia di nascita: PI

Indirizzo lavorativo: Via Roma 67

Città: Pisa

CAP: 56126

Provincia: PI

Email: andrea.natali@med.unipi.it

Altra email: andrea.natali@med.unipi.it

Telefono: +393289325181

Altro telefono: 3289325181

Fax: +39050525069

Qualifica: Direttore SD Dietologia Universitaria

Struttura: Dipartimento di Area Medica ed Oncologica

Istituzione: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? Yes

Nome datore/ente di lavoro non SSN:

Nome istituzione SSN: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

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

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375733

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

Applicant Institution: Toscana

Applicant/PI Coordinator: Natali Andrea

Project validation result

DRC Score

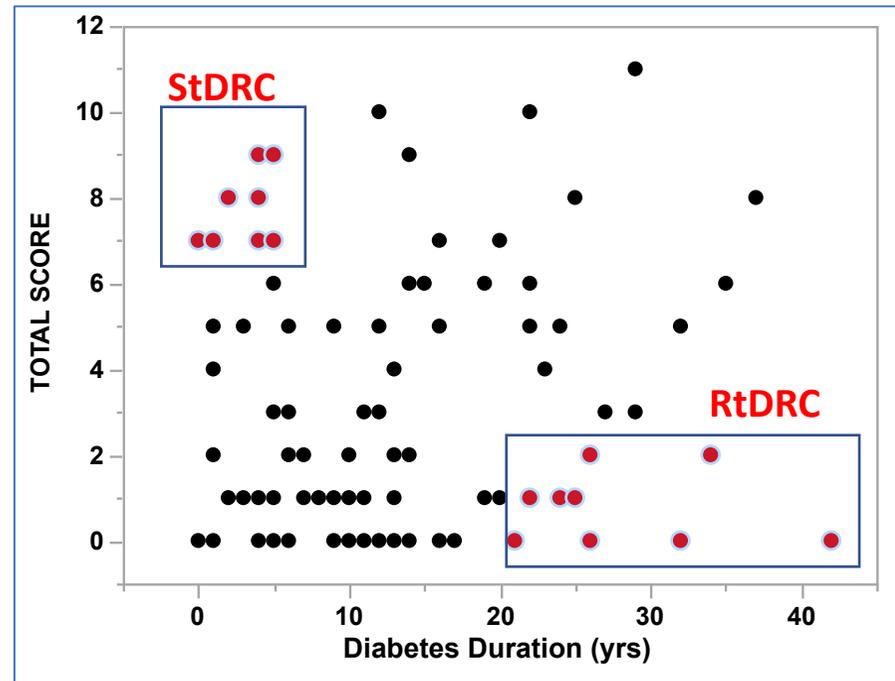
MacroV	Event		Test°	
Coronary	SCA/Rev./Silent MI	3	CAC>100 or Stress Test+ *	2
Carotid	Isch.Stroke/Revasc	3	US any plaque L or R	1
Periph.	Any amput/Revasc	3	ABI<0.9 L or R	1
MicroV	Diagnosis		Test°	
Kidney	eGFR<50% [^] /ACR>300	3	ACR>30 or eGFR<75% [^]	1
Nerves	NeuroTester (Pos)	2	NeuroTester (Borderline)	1
Eye	RD/Treatment	3	Background	1
Foot	DNI or MNSI >4	2	Bioentes ≥25 V L or R	1

° If an Event or a Diagnosis is present the Test of the correspondent micro or macro vascular item is not included in the score

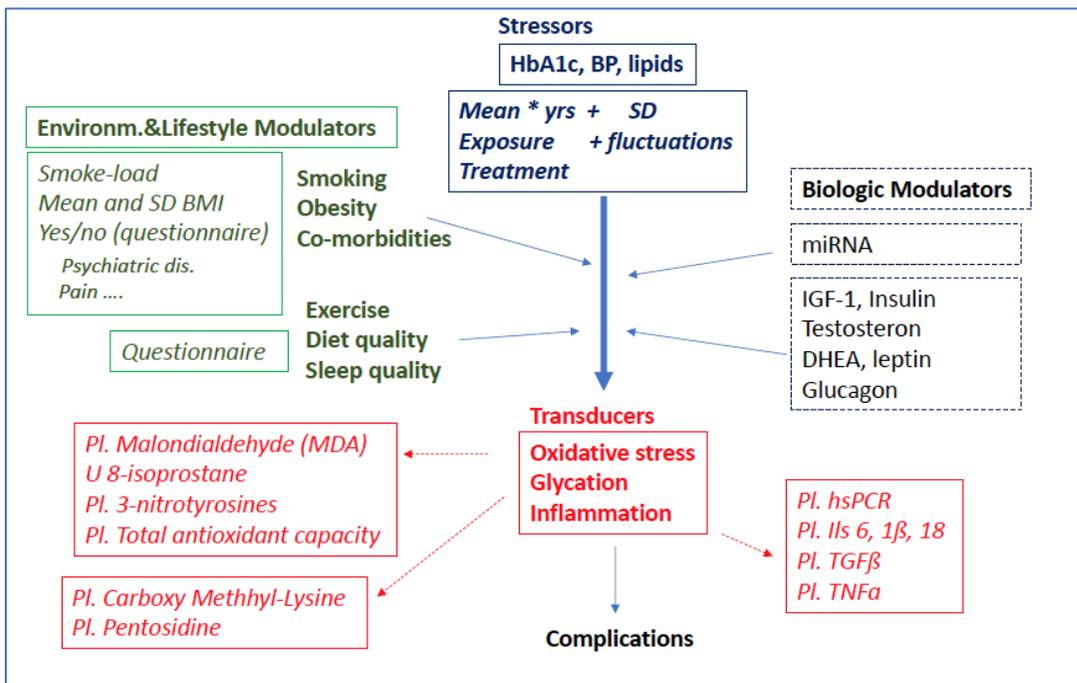
* Coronary Tests they are to be performed if the CVR risk estimated by ADVANCE falls in the Very high risk category of the ESC 2021 guidelines

[^] eGFR% is calculated according to the normal age-dependent values in healthy subjects (JASN 2021)

Extreme Phenotypes



Hypothesis



PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR)

MISSIONE 6 - COMPONENTE 2

INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN

LINEE GUIDA PER LA DETERMINAZIONE DEI COSTI E PER LA RENDICONTAZIONE DELLE SPESE.

1. SCOPO DEL DOCUMENTO

Le presenti linee guida sono state predisposte in considerazione della necessità di assicurare la conformità delle spese alle indicazioni fornite dai competenti uffici del MEF e la loro coerenza con la finalità di investimento.

Resta ferma la ripartizione delle competenze di cui all'art. 6 della Convenzione attuativa PNRR M6C2I2.1, secondo cui 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. ASPETTI GENERALI

Il Soggetto attuatore è tenuto a rispettare i seguenti obblighi generali:

- adottare una contabilità separata o 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 (cfr. art. 14, comma 2, lett. g del bando) e non disporre pagamenti in contanti, in conformità alle disposizioni di legge e ai principi contabili, al fine di garantire la tracciabilità dei flussi finanziari; il pagamento in contanti è ammesso solo per le spese vive sostenute dal personale in missione, che in ogni caso devono essere comprovate da idonea documentazione fiscale (fattura, ricevuta, scontrino) (cfr. Linee Guida PNC);
- indicare il CUP in tutti gli atti amministrativo-contabili relativi al progetto e sui documenti collegati alle relative procedure di acquisto e fatturazione ((cfr. art. 5, comma 1, n. 17 della Convenzione e art. 14, comma 2, lett. n del bando);
- 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 (cfr. art. 5, comma 1, n. 17 del Bando).

- archiviare e conservare, in originale o su supporti comunemente accettati per un periodo di almeno dieci anni dalla data di pagamento del saldo del finanziamento, la documentazione contabile, tecnica ed amministrativa comprovante le spese sostenute e rendicontate, nonché tutti gli atti relativi al processo di spesa (dall'acquisizione dei preventivi fino alla consegna dei beni acquisiti) ed esibirla su richiesta.

Tutta la documentazione giustificativa di spesa deve essere conservata integralmente e in originale e deve risultare priva di correzioni e leggibile in ogni sua parte, con particolare attenzione agli elementi numerici (importi, date, ecc.). Tale documentazione deve essere custodita in un luogo che ne assicuri l'integrità e l'agevole accesso e consultazione;

- non rendicontare costi già oggetto, anche parzialmente, di altri finanziamenti, contributi, o agevolazioni a valere su fondi pubblici nazionali e/o comunitari, onde garantire il rispetto del divieto di doppio finanziamento, ossia documentate da titoli di spesa che rechino un CUP diverso da quello del progetto agevolato.

Per essere riconosciute ammissibili, le spese devono essere:

- legittime, cioè conformi alla normativa civilistica, fiscale e contributiva vigente;
- pertinenti, ossia direttamente e inequivocabilmente imputabili al progetto e coerenti con le finalità dell'investimento;
- effettivamente sostenute dall'ente o soggetto deputato a svolgere attività di ricerca nel periodo di ammissibilità della spesa, comprovate da fatture e o da documenti contabili aventi valore probatorio equivalente (cfr. Linee Guida PNC), nonché pagate entro 60 giorni dalla data di ricevimento della fattura e comunque non oltre 90 giorni dalla conclusione dell'ordine con la consegna del materiale;
- esclusivamente per quanto riguarda il personale, è ammissibile che i costi siano riferiti anche a impegni pluriennali giuridicamente vincolanti assunti entro la scadenza del singolo periodo di rendicontazione previsto (contratti stipulati), che saranno oggetto di successivo *reporting* nei periodi in cui avverrà l'effettiva erogazione;
- riferite ad una delle voci di costo ammesse, meglio illustrate nel prosieguo, e comunque strettamente necessarie per l'attuazione scientifica del progetto, secondo quanto previsto dai piani di lavoro e dai *budget* indicativi di spesa;
- sostenute nei limiti degli importi ammessi a finanziamento;
- congrue, ossia di importo ragionevole, e rispettose dei criteri per l'ammissibilità delle spese, previsti dal D.P.R. n. 22 del 5 febbraio 2018 e dai Regolamenti comunitari ivi richiamati, per quanto non diversamente disposto nel Bando, nonché conformi alla normativa e alle successive disposizioni attuative riferite al PNRR, (cfr. art. 10, comma 2 del bando) e ai principi di economicità e di sana gestione finanziaria;

Nel caso di pagamenti effettuati in valuta estera, deve essere calcolato il controvalore in euro dell'importo indicato nel documento di spesa, applicando il tasso di cambio in vigore il giorno dell'avvenuto pagamento, come desumibile dal sito <https://tassidicambio.bancaditalia.it/>.

Nella determinazione dei costi ritenuti ammissibili, si tiene anche conto degli oneri per imballo, installazione, verifica di conformità/certificato di regolare esecuzione, spese di immatricolazione, dazi, spese di sdoganamento, purché relativi ad operazioni essenziali all'implementazione dei progetti ed esplicitamente stimati e indicati nei documenti di spesa del bene acquistato. I costi si intendono franco sede di destinazione.

Sono, comunque, esclusi dall'ammissibilità della spesa gli oneri accessori, le commissioni per operazioni finanziarie, interessi di natura debitoria e interessi di mora relativi al pagamento del bene, penali, ammende, sanzioni pecuniarie e spese per contenziosi, ravvedimenti operosi o rateizzazioni, le spese relative al funzionamento degli organi del soggetto attuatore, le spese occorrenti per le procedure di gara, nonché le auto-fatturazioni e le spese effettuate e/o fatturate al soggetto attuatore da società controllate e/o collegate, ai sensi dell'art. 2359 del Codice civile.

L'imposta sul valore aggiunto (IVA) è un costo ammissibile solo se non sia recuperabile, nel rispetto della normativa nazionale di riferimento. Il relativo importo dovrà tuttavia essere puntualmente tracciato nei sistemi informatici gestionali.

In conformità con quanto previsto dal bando, l'imposta regionale sulle attività produttive (IRAP) non è un costo ammissibile. Ogni altro tributo od onere fiscale, previdenziale e assicurativo costituisce spesa ammissibile nel limite in cui non sia recuperabile e purché direttamente afferente alle attività scientifiche previste nell'intervento finanziato.

Non sono ammissibili le spese che non rispettino la normativa nazionale ed europea in materia di affidamenti di servizi, di forniture e di lavori pubblici (D. Lgs. n. 50/2016).

Il cofinanziamento obbligatorio, di cui all'art. 11, comma 1, lett. c de bando, previsto per i soggetti partecipanti agli Hub Life Science (HLS)/Network Trasferimento Tecnologico (NTT), pari al 50% del costo totale del progetto, da valorizzare in termini di risorse umane e strumentali messe a disposizione dal singolo HLS/NTT, dovrà essere rendicontato analiticamente.

3. ASPETTI RELATIVI A SPECIFICHE VOCI DI COSTO

Trattandosi di spese per investimenti, sono ammissibili le seguenti tipologie di costo:

1. Personale (*Researchers' contracts*) [Art. 10, comma 3, lett. a. e comma 8, lett. a) e b del bando]

Questa voce comprende le spese di personale con elevata qualificazione (ricercatori, tecnologi, tecnici di laboratorio, *project manager*, *data manager*), purché dedicato in via esclusiva ad attività di ricerca o tecnico-operative strettamente correlate alla medesima e connesse alla realizzazione del progetto.

Non è ammessa la rendicontazione di quota parte di costi di personale assunto per lo svolgimento di attività ordinarie e gestionali e/o per il rafforzamento delle strutture amministrativo-gestionali, non trattandosi di personale direttamente coinvolto nella realizzazione delle attività scientifiche progettuali.

Le spese di personale potranno avere ad oggetto esclusivamente nuove assunzioni ovvero proroghe di contratti a tempo determinato già in essere, purché la tematica originaria sia attinente con quella

del progetto, non potendosi procedere al finanziamento di spese relative al personale già incluso nella pianta organica del Destinatario istituzionale e/o delle UU.OO. partecipanti. In ogni caso, dovrà trattarsi di contratti a tempo determinato, per il solo periodo di durata del progetto. (art. 10, comma 3, lett. a del bando).

I contratti possono avere decorrenza dalla data di avvio del progetto.

È possibile avvalersi di tutte le tipologie di contratto di lavoro previste dalla normativa vigente.

La scelta della tipologia di contratto a tempo determinato a cui far ricorso deve essere effettuata in funzione delle esigenze progettuali, in conformità alla normativa vigente in materia a cui è assoggettato l'Ente con funzioni di U.O. (FAQ PNRR 2022)

Si precisa che le borse di studio o di ricerca, di cui all'art. 10, comma 8, lett. b del bando possono essere assegnate esclusivamente a collaboratori secondari del gruppo di ricerca.

Tali borse di studio o di ricerca non sono da intendersi come tipiche borse di studio universitarie rivolte a supportare uno specifico percorso formativo di personale, per l'acquisizione di un titolo accademico.

Al contrario, il termine in oggetto va considerato come assimilabile nei suoi contenuti ai Contratti di Ricerca, di cui dalla legge n. 240 del 2010 (ex assegni di ricerca universitari) o, usando il termine inglese, di "*Research Fellowship*", in quanto tese a fare acquisire a personale già formato specifiche conoscenze tecnico operative, indipendentemente dall'acquisizione di un titolo accademico.

I soggetti titolari di "borse di studio e ricerca" o "*Research Fellow*", già contrattualizzati dagli IRCCS, possono essere iscritti a un corso di dottorato come soggetti non titolari di borsa di dottorato e/o iscritti a una scuola di specializzazione, come non titolari di contratto di formazione specialistica. In ogni caso, è esclusa la frequenza di corsi di laurea, laurea specialistica o magistrale, dottorato di ricerca o specializzazione di area medica, in Italia o all'estero, essendo richiesto che l'attività formativa sia svolta in via esclusiva presso le strutture sede dell'IRCCS.

In tale ipotesi, i costi del contratto restano rimborsabili con i fondi ministeriali, purché l'importo contrattuale venga erogato direttamente ai medesimi e non per il tramite dell'Università.

Eventuali necessità di consulenze o contratti libero professionali devono essere ricondotte alla voce di costo dei sub-contratti, alla quale si rinvia.

Salvo quanto previsto in relazione all'assegnazione di borse di studio e di ricerca, il personale deve essere reclutato mediante apposite procedure comparative, che prevedano la pubblicazione di un avviso di selezione almeno sul sito web istituzionale (in evidenza) ed eventualmente su portali specializzati, la comparazione dei *curricula* pervenuti e lo svolgimento di un colloquio, la stesura di un verbale di valutazione e l'approvazione della graduatoria di merito da parte di una Commissione di valutazione all'uopo costituita.

Si può prescindere dall'esperimento della selezione pubblica per il reclutamento dei soggetti accreditati in qualità di componenti di gruppi di ricerca dei progetti ammessi a finanziamento, poiché il bando ha valenza di selezione pubblica.

I contratti di lavoro del personale assunto dagli organismi di diritto pubblico sono assoggettati alle norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle pubbliche amministrazioni, ai sensi del D. Lgs. n. 165 del 2001 e s.m.i. (cfr. Linee Guida).

Oltre ai componenti del gruppo di ricerca (PI + CoPI + 4 ricercatori principali + 2 ricercatori Under 40 + 2 ricercatori ex-novo under 40 operanti in U.O. del Mezzogiorno, per i quali il Bando vale come selezione pubblica) è possibile reclutare, con durata contrattuale non eccedente quella del progetto, ulteriore personale altamente qualificato e dedicato esclusivamente alle attività progettuali, con costi a carico del finanziamento ministeriale, purché tale personale venga individuato tramite una procedura di selezione ad evidenza pubblica. (FAQ PNRR 2022)

Il massimale previsto per tale voce è pari al 60% del costo totale del progetto. Almeno il 40% del personale assunto appositamente per il progetto o comunque destinatario di borse di studio o di ricerca a tempo determinato gravanti sul progetto deve essere reclutato presso le Unità operative delle aree del Mezzogiorno (art. 10, comma 8, lett. a e b del bando).

Il costo ricercatore/anno può gravare sul finanziamento ministeriale per un importo massimo di euro 40.000. È fatta salva la possibilità per i soggetti attuatori di erogare compensi superiori a quanto sopra indicato con proprie risorse e non a carico dei fondi ministeriali (cfr. art. 10, comma 8, lett. a del bando).

I costi di personale non potranno eccedere i limiti massimi di rimborsabilità definiti con il Decreto interministeriale del MIUR-MISE prot. 116 del 24 gennaio 2018 “*Semplificazione in materia di costi a valere sui programmi operativi FESR 2014-2020: approvazione della metodologia di calcolo e delle tabelle dei costi standard unitari per le spese del personale dei progetti di ricerca e sviluppo sperimentale*” (cfr. visti e considerato del bando).

Si precisa che tali valori costituiscono parametri di riferimento per la rimborsabilità, ma non possono in alcun modo essere considerati tetti stipendiali, la cui quantificazione è rimessa all'autonomia decisionale del singolo ente, nel rispetto della normativa vigente.

Qualora il Soggetto attuatore ritenga incomprimibili, ai fini del buon esito del progetto, i costi sostenuti per il personale, potrà fornire adeguata motivazione sulla loro irrinunciabilità, al fine di evitare di incorrere in eventuali decurtazioni qualora la somma complessiva effettivamente spesa e rendicontata risulti inferiore al finanziamento assegnato. Di conseguenza, la percentuale eleggibile dei costi di personale, in tal caso, potrà essere calcolata sul finanziamento assegnato e non sulla somma effettivamente spesa dal Soggetto attuatore (cfr. Linee Guida PNC).

2. Attrezzature (*Equipment – leasing, rent and buying*) [Art. 10, comma 3, lett. b.; comma 8, lett. g)]

Sotto questa voce è possibile rendicontare i costi di acquisizione di strumenti e attrezzature scientifiche strettamente correlate e indispensabili per la realizzazione del progetto, rispondenti alle linee guida DNSH, mediante contratti di acquisto, ovvero noleggio o *leasing* finanziario (cfr. Linee guida PNC).

Nello specifico, possono essere poste a carico del finanziamento ministeriale:

- a. nel caso di acquisto, la quota massima di due quinti del costo totale, fino ad un massimo del 30% dei costi progettuali; [art. 10, comma 8, lett. g del bando]
- b. nell'ipotesi di noleggio o *leasing* finanziario, i canoni pagati dal Soggetto attuatore, al netto degli interessi e delle altre spese connesse al contratto (tra cui tributi, oneri assicurativi, costi di rifinanziamento, spese generali, ecc.) e limitatamente alla percentuale di utilizzo per le

finalità del progetto; il costo massimo ammissibile così determinato non può comunque superare il valore commerciale netto del bene [art. 10, comma 8, lett. g del bando].

Il noleggio o il *leasing* sono ammessi, purché il contratto abbia una durata minima di 3 anni e siano poste a carico del progetto unicamente le quote annuali relative al periodo previsto di realizzazione delle attività progettuali, al netto di eventuali proroghe [art. 10, comma 8, lett. g del bando].

In ogni caso, le spese derivanti dall'acquisizione di beni con il sistema del *leasing* finanziario e quelle di noleggio saranno ritenute ammissibili solo previa dimostrazione della convenienza economica di tale tipologia di acquisizione rispetto all'acquisto in proprietà (cfr. Linee guida PNC).

Se gli strumenti e le attrezzature non sono utilizzati, per tutto il loro ciclo di vita, per il progetto di ricerca, sono considerati ammissibili unicamente i costi di ammortamento corrispondenti alla durata del progetto e alla percentuale di utilizzo, nel limite delle quote fiscali ordinarie di ammortamento.

Nel caso in cui gli impianti, gli strumenti, o parte di essi, per caratteristiche d'uso siano caratterizzati da una vita utile pari o inferiore alla durata del progetto e siano destinati ad uso esclusivo del progetto, i relativi costi possono essere interamente rendicontati, previa attestazione del Soggetto attuatore.

Laddove i beni siano acquisiti con il sistema del *leasing* finanziario, il costo ammissibile è dato dai canoni pagati nel periodo di attuazione del progetto dal Soggetto attuatore, al netto degli interessi e delle altre spese connesse al contratto (tra cui tributi, oneri assicurativi, costi di rifinanziamento, spese generali, ecc.). e, in presenza dell'opzione di riscatto finale, la durata del contratto di leasing non potrà essere inferiore al periodo di vita utile del bene (cfr. Linee guida PNC).

3. Materiale di consumo (*Supplies*) [Art. 10, comma 3, lett. b.]

Rientra in questa voce il materiale di consumo necessario allo svolgimento delle attività progettuali quali materie prime, componenti, semilavorati, materiali di consumo specifico. I materiali di consumo sono rappresentati dai beni che non hanno valore residuo dopo l'utilizzo. Eventuali farmaci possono essere inseriti nella voce di spesa "materiali di consumo" se il loro utilizzo non è previsto dal SSN per la patologia da studiare. (FAQ RF 2021)

Non è consentito l'acquisto di mobili e/o arredi (es. scrivanie, sedie), fax, telefoni, cellulari o materiale di rappresentanza.

Non rientrano in questa voce, in quanto già compresi nei costi generali (*Cfr. voce overheads*), i costi relativi ai materiali minuti necessari per la funzionalità operativa, quali a titolo meramente esemplificativo: attrezzi di lavoro, minuteria metallica ed elettrica, articoli per le protezioni del personale (guanti, occhiali, ecc.), carta per stampanti, toner, vetreria di ordinaria dotazione, licenze, ecc (cfr. Linee guida PNC).

4. Modelli sperimentali (*Model costs*) [Bando p. 133 tabella budget].

Questa voce comprende i costi relativi all'uso delle cavie durante gli esperimenti per lo sviluppo della fase sperimentale della ricerca (ad es. acquisto di topi o altre specie animali necessarie alla ricerca, costi per la gestione dello stabulario, ecc.).

5. Subcontratti (*Subcontracts*) [Art. 10, comma 3, lett. c. e comma 8, lett. i)]

Rientrano in questa voce i costi per l'affidamento a terzi di servizi unicamente a carattere tecnico-scientifico di natura specialistica e di tipo accessorio o strumentale (*no-core*) e non attività gestionali di ricerca. Il servizio deve essere affidato a soggetti terzi altamente qualificati, nel rispetto delle

disposizioni normative vigenti in materia di appalti pubblici, indispensabili per il raggiungimento degli obiettivi del progetto, dalla cui attività scaturisca un prodotto scientifico ben determinato, necessario a completare le attività di ricerca previste nel progetto (cfr. Linee guida PNC).

La voce comprende anche i costi per consulenze, spese e tasse di deposito e mantenimento di brevetti.

Nello specifico, tali costi sono ammissibili alle seguenti condizioni:

- l'U.O. non deve essere in grado di svolgere in proprio l'attività oggetto del subcontratto, in ragione dell'elevato grado di specializzazione tecnico-scientifica necessaria per lo svolgimento di tale attività;
- il subcontratto non deve avere ad oggetto attività ordinarie e/o necessarie per il rafforzamento delle strutture amministrativo-gestionali, anche se connesse con l'attuazione del progetto o aventi ad oggetto prodotti non materiali (consulenze);
- la quota massima dei fondi assegnabili a subcontratti non può eccedere l'8% del finanziamento previsto per ogni singola U.O.;
- l'U.O. deve essere in grado di fornire evidenza delle concrete modalità, procedure e ragioni dell'affidamento in favore dei soggetti terzi. **[cfr. Linee guida PNC con le correzioni richieste dal Bando].**

Si chiarisce che la quota massima di fondi assegnabili a subcontratti non può eccedere l'8,00% del finanziamento previsto per ogni singola unità operativa e gli stessi non possono riguardare attività specifiche di ricerca, ma unicamente svolgimento di servizi che non possono essere svolti dall'unità operativa, ivi comprese consulenze e contratti libero professionali.

6. Reclutamento pazienti (*Patient costs*) [Bando p. 133 tabella budget]

Sotto questa voce si rendicontano i costi per il reclutamento dei pazienti che partecipano alla sperimentazione clinica descritta nella proposta progettuale. Tale voce copre i soli costi legati alle attività di reclutamento, quali rimborso spese viaggio pazienti, costi delle visite, etc., ma non i costi per esami clinici e strumentali, che devono essere inseriti tra i materiali di consumo.

Rientrano in tale voce anche i costi per arruolamenti effettuati presso altri centri.

Non sono rendicontabili costi figurativi e/o autofatturazioni (ad es. note di debito interne per ribaltamento dei costi).

7. Elaborazione dati (*IT Services and Data Bases*) [Art. 10, comma 3, lett. b. (licenze) e Bando tabella budget, p. 133].

Rientrano in questa voce le spese per elaborazione informatiche comprendenti lo sviluppo o l'acquisto di licenze *software* (ad esempio programmi di analisi statistica) e piattaforme informatiche indispensabili per la realizzazione delle attività scientifiche connesse all'intervento e per il perseguimento degli obiettivi di progetto, nonché l'eventuale noleggio di apparecchiature informatiche e/o spazi di archiviazione.

I dati e la loro elaborazione devono essere il risultato delle attività del gruppo di ricerca. Non possono essere acquistati da soggetti terzi dati essenziali per la ricerca.

Qualora le elaborazioni siano svolte da soggetti esterni al gruppo di ricerca, i relativi costi rientrano nella voce subcontratti e seguono le relative regole. (FAQ RF 2021)

8. Missioni (*Travels*) [Art. 10, comma 3, lett. d. e comma 8, lett. d del bando]

Questa voce comprende le spese di trasferta (trasporto, vitto e alloggio) del personale partecipante al progetto per motivi strettamente legati alle attività progettuali e non per attività di formazione.

In particolare, sono ammesse le spese per la partecipazione a *meeting*, *workshop*, seminari e congressi scientifici, nazionali ed internazionali per finalità di divulgazione dei risultati della ricerca (*dissemination*), dimostrabili dagli atti ufficiali pubblicati su riviste scientifiche (cfr. Linee guida PNC)

Le quote relative a missioni (viaggi) non possono superare il 3,00% del finanziamento complessivo richiesto al Ministero della salute (Art. 10 comma 8, lett. d del bando).

9. Pubblicazioni (*Publication costs*) [Art. 10, comma 3, lett. e; comma 8, lett. e]

Rientrano in questa voce i costi sostenuti per pubblicare testi o lavori scientifici attinenti al progetto. Le spese di pubblicazione non possono superare il 5% del finanziamento complessivo.

I lavori devono essere pubblicati in modalità *open access* e, nel rispetto dei criteri FAIR, i dati grezzi alla base delle pubblicazioni devono essere depositati presso *repository* pubblici a libero accesso.

Tali spese devono riguardare esclusivamente costi sostenuti per la pubblicazione dei risultati, ancorché in *progress*, della ricerca finanziata dal Ministero della salute con i fondi europei.

In ciascuna pubblicazione deve essere fatta espressa menzione del finanziamento erogato nel rispetto della Missione 6/componente 2/Investimento: 2.1 “Rafforzamento e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”, finanziato dall’Unione europea – *NextGenerationEU* con indicazione del codice CUP che individua il progetto medesimo e deve riportare l’emblema dell’UE.

Tenuto conto che l’obbligo di comunicazione è prescritto dall’art. 32 Reg. UE 241/2021, il mancato inserimento della citazione del finanziamento, anche in una sola pubblicazione, determinerà il definanziamento completo del progetto e la restituzione dei fondi già erogati (cfr. art. 10, comma 8, lett. e del bando).

10. Convegni (*Dissemination*) [art. 10 comma 8 lett. f del bando]

Rientrano in questa voce i costi sostenuti per le attività di diffusione e valorizzazione dei risultati della ricerca ossia spese per l’organizzazione di seminari, congressi, convegni, *workshop* o costi relativa alla partecipazione a convegni, ivi comprese le quote di iscrizione.

Tali spese non possono superare il 3% del totale della richiesta al Ministero della salute (cfr. art. 10 comma 8 lett. f del bando).

11. Overheads [Art. 10, comma 3, lett. f. e comma 8, lett. c)]

Per overheads si intendono i costi strutturali e di supporto di natura amministrativa, tecnica e logistica che riguardano in modo trasversale le attività dell’Ente beneficiario del finanziamento e che, quindi, non possono essere attribuiti direttamente al progetto.

Gli *overheads* vengono calcolati per ciascuno stato di avanzamento dei lavori nella misura massima forfettaria del 7% dei costi diretti ammissibili a finanziamento (art. 10, comma 8, lett. c).

12. Costi di coordinamento (*Coordination costs*) (Bando, tabella *budget*, p. 133)

Tale voce comprende i costi per il coordinamento delle attività dei centri partecipanti alla ricerca, quali ad esempio costi per il trasferimento di campioni da una struttura all’altra, spese per *meeting* di coordinamento, spese per l’organizzazione delle attività comuni al progetto, riunioni tra i Soggetti

attuatori per scopi collaborativi strettamente correlati alla realizzazione del progetto (cfr. Linee guida PNC).

Nel caso in cui i vincoli percentuali di eleggibilità delle spese previsti dal bando non siano espressamente imputati alle singole U.O., gli stessi si intendono riferiti all'importo totale richiesto al Ministero. Il rispetto dei limiti percentuali previsti nel bando verrà verificato alla fine del progetto, in base alle spese realmente sostenute, rendicontate e risultate eleggibili. (FAQ PNRR)

Resta fermo che altre tipologie di spesa strettamente connesse all'esecuzione del progetto potranno essere proposte e saranno oggetto di valutazione preventiva da parte del Ministero della Salute, nel rispetto della normativa applicabile, purché aventi natura di investimento (cfr. art. 10, comma 4 del bando e Linee guida PNC).

Resta ferma la ripartizione delle competenze di cui all'art. 6 della Convenzione attuativa PNRR M6C2I2.1, secondo cui 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.

Il destinatario istituzionale e/o Unità operativa Capofila, ai fini dell'erogazione del finanziamento, deve trasmettere al Ministero la rendicontazione economica corredata da una relazione di certificazione 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 e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.

Resta ferma la ripartizione delle competenze di cui all'art. 6 della Convenzione attuativa PNRR M6C2I2.1, secondo cui 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.