

PROTOCOLLO D'INTESA

PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA dal titolo “**Definition of a personalized signature of chronic inflammation and early aging predictive of the development of comorbidities in infertile men**” – Principal Investigator: Prof. Andrea Salonia – codice progetto PNRR-MAD-2022-12375994

tra

I.R.C.C.S Ospedale San Raffaele con sede legale in (20132) Milano, Via Olgettina n. 60, iscritta al Repertorio Economico Amministrativo di Milano, al n. 1972938, codice fiscale, Partita IVA e numero di iscrizione Registro delle Imprese di Milano-Monza-Brianza-Lodi 07636600962 (Cap. Soc. € 60.817.200,00 i.v.), in persona del Direttore Ricerca, dott.ssa Anna Flavia d’Amelio Einaudi (di seguito “**OSR**” e/o il “**Capofila**”);

e

Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica (IRGB) - CNR, con sede legale in Cittadella Universitaria di Cagliari, 09042 Monserrato, in persona della Prof.ssa Marcella Devoto;

Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, con sede legale in Sassari, 07100, Viale San Pietro n. 10, C.F e P.IVA 02268260904, rappresentata dal Direttore Generale Dott. Antonio Lorenzo Spano;

Università degli Studi di Messina, con sede legale in Piazza Pugliatti, 1, 98122 Messina, in persona del Prof. Salvatore Cuzzocrea;

(di seguito congiuntamente le “**Unità Operative**” e disgiuntamente l’“**Unità Operativa**”)

(di seguito congiuntamente le “**Parti**” e disgiuntamente la “**Parte**”)

Premesso che:

- a) OSR ha presentato domanda per il finanziamento del progetto di ricerca dal titolo “Definition of a personalized signature of chronic inflammation and early aging predictive of the development of comorbidities in infertile men” (di seguito il “**Progetto**”), nell’ambito Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza Missione 6 – Componente 2, Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN (di seguito il “**Bando**”);

- b) con nota del Ministero della Salute del 13 dicembre 2022, pervenuta a mezzo WorkFlow ricerca, è stata comunicata l'ammissione a finanziamento del Progetto per un importo di euro 1.000.000,00 (Euro un milione/00), (di seguito il "**Finanziamento**");
- c) il Ministero della Salute ed OSR, unitamente al PI, hanno sottoscritto in data 19 dicembre 2022 la Convenzione (di seguito anche "**Convenzione**", sub. Allegato 1 al presente Protocollo d'Intesa che qui si intende integralmente richiamata) volto a regolamentare termini e condizioni, anche economiche, per lo svolgimento del Progetto. In particolare la Convenzione disciplina: (i) 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, e (ii) modalità e termini di erogazione del Finanziamento di cui al punto b) che precede, nonché le procedure di rendicontazione delle spese;
- d) le Parti hanno condiviso ed accettato il contenuto del Progetto riguardo alle finalità, gli obiettivi, la direzione ed il coordinamento, il finanziamento dei singoli programmi che lo costituiscono, impegnandosi alla conduzione, nei tempi e modi stabiliti, dei programmi medesimi, ognuna per quanto di propria pertinenza;
- e) le Parti intendono, con il presente Protocollo d'Intesa (di seguito il "**Protocollo**") disciplinare modalità e termini della collaborazione tra le medesime al fine della realizzazione del Progetto, nel rispetto dei termini di cui alla Convenzione, del Bando e dell'Avviso Pubblico del 20 aprile 2022.

Tutto ciò premesso, le Parti convengono e stipulano quanto segue

Articolo 1

1.1 Le premesse e gli allegati formano parte ed integrante del presente Protocollo. In particolare le Parti dichiarano di accettare integralmente il contenuto della Convenzione, impegnandosi quindi al pieno rispetto del medesimo.

Articolo 2

2.1 Le Parti nominano rispettivamente, quali responsabili scientifici (di collettivamente i "**Responsabili Scientifici**") i seguenti:

- quanto a OSR: Prof. Andrea Salonia;
- quanto alle Unità Operative:
 - Institute of Biomedical and Genetic Research: dott. Andrea Angius;
 - Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari: Dott. Giorgio Carlo Ginesu;
 - Università degli Studi di Messina Prof. Vincenzo Ficarra.

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 e/o IACUC). 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 In aggiunta a quanto precede le Parti si impegnano espressamente – ciascuno per quanto di competenza – al rispetto dei principi e delle disposizioni di cui agli artt. 4.4 e 5 della Convenzione.

Articolo 3

3.1 Il Protocollo entra in vigore alla data di ultima sottoscrizione e manterrà pieno vigore ed efficacia fino al termine del Progetto.

3.2 Le Parti convengono che in caso di proroga del Progetto, secondo i termini indicati nella Convenzione, il presente Protocollo 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 Protocollo si intenderà cessato in pari data.

Articolo 4

4.1 Le Parti convengono che il Finanziamento sarà erogato ad OSR con le modalità e i termini di cui all'art. 10 della Convenzione, che le stesse dichiarano di conoscere ed accettare.

4.2 Quanto alla quota di Finanziamento spettante alle Unità Operative, come quantificata in sede di Progetto, sarà erogata secondo le medesime modalità previste ai sensi dell'art. 10 della Convenzione.

4.3 Gli importi saranno erogati tramite bonifico bancario alle coordinate trasmesse dalle Unità Operative entro 60 giorni dall'avvenuta ricezione delle somme da parte di OSR, previo ricevimento di apposita richiesta, da trasmettere a pnrr@hsr.it
I trasferimenti delle quote di Finanziamento da OSR alle Unità Operative avverranno in regime di esclusione dal campo I.V.A.

4.4 Le Parti convengono che l'erogazione della quota di Finanziamento alle Unità Operative di cui agli articoli che precedono è subordinata a:

- la trasmissione - da parte delle Unità Operative, nella persona del Responsabile Scientifico - delle relazioni intermedia e finale, nonché della rendicontazione economica (di cui agli artt. 7 e 8 della Convenzione - di seguito le "**Relazioni**") entro, rispettivamente: (i) relazione intermedia 12 mesi dall'inizio dell'attività di ricerca e (ii) relazione finale 24 mesi dall'inizio dell'attività di ricerca;
- l'effettivo ricevimento delle somme di cui all'art. 4.1 da parte di OSR.

4.5 Con particolare riferimento alle Relazioni, le Parti riconoscono che il Ministero, come previsto – oltre al resto - agli artt. 7.2, 7.3, 7.4, 8.5, 8.6, 8.7 e 14 si riserva la facoltà di sospendere e/o non erogare quote parte di Finanziamento e/o eseguire ulteriore istruttoria ministeriale qualora le stesse non siano complete e/o non rispettino i predetti termini di consegna e/o non siano idonee a dimostrare la corretta realizzazione del Progetto.

4.6 La sospensione, la revoca o il ritardo dell'erogazione del Finanziamento da parte del Ministero determinerà, correlativamente, l'esonero, temporaneo o definitivo, di OSR dall'obbligo retrocessione degli importi previsti per le Unità Operative.

4.7 OSR si riserva in ogni caso di non corrispondere in favore delle Unità Operative la quota di Finanziamento spettante alle stesse in caso di mancato adempimento di queste ultime agli obblighi di cui alla Convenzione e al presente Protocollo.

È in ogni caso fatto salvo il diritto di OSR il richiedere il maggior danno eventualmente patito.

Articolo 5

5.1 Le Parti riconoscono ed accettano che il Ministero, 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.

Articolo 6

6.1 Le Parti si danno reciprocamente atto sin da ora che nel corso dell'attuazione del Progetto verranno, e/o potrebbero essere, utilizzati in varia misura invenzioni e/o know-how e/o materiali e/o beni acquisiti indipendentemente e/o precedentemente alla data di sottoscrizione del Protocollo, coperti da diritti di proprietà industriale e/o intellettuale nella titolarità di ciascuna di esse, su cui l'altra Parte non acquisisce alcun autonomo diritto di utilizzazione a qualunque titolo (di seguito "**Background**"), fermo restando che ciascuna Parte avrà facoltà di utilizzare il Background eventualmente ricevuto dall'altra Parte per le sole finalità previste del Progetto, ove necessario.

6.2 Dati, informazioni, know-how, invenzioni (brevettabili o meno), metodi, procedimenti, materiali (e relativi diritti di proprietà industriale e intellettuale) conseguiti nello svolgimento del Progetto (di seguito i "**Risultati**"), saranno di titolarità del Capofila.

6.3 In caso di Risultati realizzati in collaborazione tra OSR e le Unità Operative, la relativa titolarità potrà essere determinata in base al contributo inventivo, previo ottenimento dell'autorizzazione da parte del Ministero all'allocatione della titolarità in tali termini (in accordo con le previsioni di cui alla Convenzione).

Le Parti prendono atto che, ai sensi della Convenzione, i soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale hanno la possibilità di fruire dei Risultati, previa richiesta al Capofila e al Ministero della Salute.

6.4 Restano salvi i diritti morali degli inventori ai sensi dell'art. 62 del Codice della proprietà industriale.

6.5 Le Parti potranno procedere alla pubblicazione dei Risultati (di seguito la "**Pubblicazione**"), rispettando i termini che seguono, al fine di valutare la presenza di eventuali informazioni confidenziali e/o pregiudizievoli. La Parte che intende procedere alla Pubblicazione si impegna a trasmettere all'altra Parte la bozza confidenziale dell'eventuale

Pubblicazione almeno trenta (30) giorni prima della sua divulgazione al pubblico. Entro trenta (30) giorni dal ricevimento della suddetta bozza, tale Parte potrà: (i) rilasciare il consenso scritto alla Pubblicazione; (ii) chiedere l'eliminazione delle parti ritenute pregiudizievoli e/o divulgative di informazioni confidenziali. Resta inteso che, in assenza di un espresso diniego alla Pubblicazione entro il menzionato termine di 30 giorni, la Pubblicazione si riterrà autorizzata. In ogni caso, in ogni Pubblicazione, ciascuna Parte si impegna a dare atto del contributo dell'altra.

6.6 Ai sensi dell'art. 13.5 della Convenzione, le Parti dichiarano di essere consapevoli che tutte le Pubblicazioni dovranno essere svolte in regime di open-access, non potendo le medesime essere rese accessibili mediante pagamento per la consultazione. L'eventuale violazione del presente disposto importa una decurtazione del 25% del Finanziamento.

6.7 Le Parti si impegnano, nelle Pubblicazioni, ad indicare che il Progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicita dichiarazione che reciti: *"finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU-PNRR M6C2 – Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSB"*, nonché a riportare l'emblema dell'Unione Europea e il codice Progetto.

6.8 Le Parti dichiarano di accettare che il Ministero possa procedere alla diffusione di un estratto del Progetto e dei Risultati, nonché delle Pubblicazioni, secondo quanto previsto all'art. 13.7 della Convenzione. Le Parti inoltre si impegnano sin da ora a garantire un'adeguata diffusione e promozione del Progetto anche online, sul web e tramite social media.

6.9 Fermo quanto precede, le Parti si impegnano a dare preventiva comunicazione al Ministero in caso di trasferimento a terzi dei Risultati.

6.10 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.

Articolo 7

7.1. Tutta la documentazione e le informazioni che verranno acquisite dalle Parti nell'ambito ed in esecuzione del presente Protocollo (di seguito "Informazioni Confidenziali") non potranno essere comunicate o divulgate a terzi (che non siano i propri amministratori, dipendenti o consulenti, in quanto tenuti agli obblighi di riservatezza e fedeltà), fatta eccezione per il caso in cui:

a) il loro utilizzo o la loro divulgazione o comunicazione sia richiesta da un provvedimento proveniente da una pubblica autorità (giurisdizionale o non), dalla legge o dalla necessità di far valere un proprio diritto in giudizio;

- b) le stesse erano a disposizione della Parte ricevente precedentemente alla data di sottoscrizione del presente Protocollo, eccetto il caso di violazione di altro accordo di riservatezza eventualmente gravante sulla Parte;
- c) sono state create dalla Parte ricevente in maniera totalmente indipendente dalla rispettiva acquisizione nel contesto del presente Protocollo;
- d) erano in pubblico dominio all'atto della divulgazione alla Parte ricevente;
- e) sono state lecitamente ottenute o autonomamente create da terzi.

7.2. Il presente articolo resterà valido ed efficace per i 5 (cinque) anni successivi alla scadenza o al venir meno, per qualsiasi altro motivo, dell'efficacia del Protocollo.

Articolo 8

8.1 In conformità a quanto previsto dal D. Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 (di seguito "Codice Privacy"), e successive modifiche ed integrazioni, nonché dal Regolamento 2016/679/UE (di seguito "Regolamento UE"), tutti i dati personali che saranno scambiati fra le Parti nel corso dello svolgimento del Protocollo e del Progetto saranno trattati rispettivamente da ciascuna per le sole finalità indicate nel Protocollo 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.

8.2 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, senza alcun onere aggiunto per alcuna Parte, quale Responsabile del Trattamento a norma dell'art. 28 del Regolamento UE, con apposito atto da allegarsi al presente Protocollo. 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, senza alcun onere aggiuntivo per alcuna Parte, un accordo di contitolarità a norma dell'Art. 26 del Regolamento da allegarsi al presente Protocollo ed a rispettare gli obblighi di informativa verso gli interessati. La violazione delle previsioni contenute nel presente Articolo espone la Parte inadempiente al risarcimento in favore dell'altra Parte dei danni eventualmente cagionati.

Articolo 9

9.1 Le Parti dichiarano di essere consapevoli che il D.lgs. 8 giugno 2001 n. 231 (il "Decreto") prevede la responsabilità diretta delle società in relazione alla commissione di una serie di reati realizzati da suoi dipendenti, fornitori o partner commerciali, che si aggiunge alla responsabilità personale di colui che ha commesso l'illecito.

9.2 Le Unità Operative prendono atto, inoltre, che OSR ha adottato un modello di organizzazione, gestione e controllo in conformità ai principi previsti dal Decreto (ciascuno,

un "Modello Organizzativo") ed un Codice Etico (ciascuno, un "Codice Etico"), liberamente consultabili sul sito internet di OSR al link <https://www.hsr.it/strutture/ospedale-san-raffaele/trasparenza> al fine di prevenire la responsabilità prevista per la commissione dei reati previsti dal Decreto e l'applicazione delle relative sanzioni.

9.3 Le Parti si impegnano in esecuzione del presente Protocollo a non porre in essere alcun comportamento idoneo a configurare le ipotesi di reato di cui al Decreto - a prescindere dalla effettiva consumazione del reato o dalla punibilità dello stesso -, nonché ad operare nel rispetto delle norme e dei principi del Decreto e dei principi etici dell'altra Parte. La violazione di detti impegni comporterà un inadempimento grave degli obblighi di cui al presente Protocollo e legittimerà l'altra Parte a risolvere lo stesso con effetto immediato, ai sensi e per gli effetti di cui all'articolo 1456 del Codice Civile, fermo restando il risarcimento dei danni eventualmente causati tra cui, a mero titolo esemplificativo e non tassativo, quelli derivanti dall' applicazione alla stessa delle sanzioni previste dal Decreto.

Articolo 10

10.1 Le Parti si danno reciprocamente atto che le comunicazioni relative al presente Protocollo e al Progetto dovranno essere trasmesse ai seguenti indirizzi:

- quanto a OSR: pnrr@hsr.it;
- quanto alle Unità Operative:
 - Institute of Biomedical and Genetic Research: simona.foddi@cnr.it;
 - Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari: protocollo@pec.aou.ss.it;
 - Università degli Studi di Messina vincenzo.ficarra@unime.it,
caterina.cutrona@polime.it.

10.2 Le Unità Operative si impegnano in ogni caso ad adempiere ad eventuali ulteriori richieste (i.e. comunicazioni, relazioni, modalità di rendicontazione) che OSR dovesse ricevere dal Ministero, conformemente alle tempistiche, alle procedure e agli strumenti adottati da quest'ultimo.

Articolo 11

11.1 Il presente Protocollo è regolato dalla legge italiana.

11.2 Per qualsiasi controversia relativa al presente Protocollo che dovesse insorgere tra le Parti in relazione, a titolo esemplificativo, alla sua interpretazione, esecuzione e/o efficacia, validità, il Foro competente esclusivo è quello di Milano.

Articolo 12

12.1 Il presente Protocollo potrà essere modificato solo mediante atto scritto concordato tra le Parti.

12.2 Nel caso in cui una o più disposizioni del presente Protocollo dovesse essere ritenuta invalida o non eseguibile, l'invalidità o non eseguibilità di tale disposizione non si estenderà alle altre disposizioni del Protocollo che manterranno pieno vigore ed efficacia.

12.3 Ogni clausola del presente Protocollo 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

12.4 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 successive modifiche ed integrazioni.

12.5 Il presente Protocollo 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 OSR. Il presente Protocollo sarà registrato solo in caso d'uso e le spese di registrazione sono a carico delle Parti interessate.

Si Allega:

1. Convenzione

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.

IRCCS Ospedale San Raffaele

Il Direttore Ricerca

Il Responsabile Scientifico OSR

Institute of Biomedical and Genetic Research

Il legale rappresentante

Il Responsabile Scientifico Institute of Biomedical and Genetic Research

Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari

Il legale rappresentante

Il Responsabile Scientifico per l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari

Università degli Studi di Messina
Il legale rappresentante

Il Responsabile Scientifico Università degli Studi di Messina

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

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano** e il Principal Investigator della ricerca **ANDREA SALONIA**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non trasmissibili** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12375994**, dal titolo **Definition of a personalized signature of chronic inflammation and early aging predictive of the development of comorbidities in infertile men**;

Premesso che

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

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

e

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

e

il Dr **ANDREA SALONIA** (codice fiscale **SLNNDR71E06C933Z**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12375994** dal titolo **Definition of a personalized signature of chronic inflammation and early aging predictive of the development of comorbidities in infertile men**

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

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

Art. 2 Soggetto attuatore/beneficiario e Principal Investigator

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

1. È individuato quale Soggetto attuatore/beneficiario **Ospedale San Raffaele s.r.l. - Milano** codice fiscale **07636600962**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **ANDREA SALONIA**, codice fiscale **SLNNDR71E06C933Z**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12375994** dal titolo **Definition of a personalized signature of chronic**

inflammation and early aging predictive of the development of comorbidities in infertile men, 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 **1.000.000,00€** (Euro **un milione/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
 6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
 7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
 8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
 - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
 - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
 - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
 - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'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 cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

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

Art. 12 Proroga

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di 6 mesi dalla data di scadenza originale, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore-beneficiario e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca.
2. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata solo dopo la presentazione della relazione di medio termine ovvero 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 **Anna Flavia d'Amelio Einaudi**, codice fiscale **DMLNFL82H62H501Z** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **ANDREA SALONIA**, codice fiscale **SLNND71E06C933Z**



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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

PI / Coordinator: Salonia Andrea

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

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

Proposal title: Definition of a personalized signature of chronic inflammation and early aging predictive of the development of comorbidities in infertile men

Duration in months: 24

MDC primary: Endocrinologia

MDC secondary: Ematologia e Immunologia

Project Classification IRG: Immunology

Project Classification SS: Hypersensitivity, Autoimmune, and Immune

Project Keyword 1: Prevention of immune-mediated diseases: identification of at-risk populations, immuno-epidemiology of genetic and environmental factors, and interventions aimed at altering the immune response so as to modify or prevent disease expression

Project Request:

Animals:

Humans:

Clinical trial:

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: Male infertility

Declarations

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

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

Personal data protection



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

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

Infertility is a disease of nearly endemic proportions, affecting up to 15% of couples of reproductive ages. Overall, a pure male factor infertility underlies the problem in at least 30% of cases. General health status in infertile men is gaining increasing clinical attention throughout the last decades. Indeed, infertile men were shown to be at increased risk of non-oncologic and oncologic morbidity and mortality compared to age-comparable fertile ones. Despite emerging and solid epidemiological studies, the common ground fostering overall health status and male infertility is still far from being understood. Notwithstanding the numerous hypotheses that have been considered to explain the potential link overall men's health status and male infertility - e.g., including genetic, endocrinological, and metabolic abnormalities - the exact nature of these associations remains unclear. Recent clinical findings showed evidence of onset of age-related comorbidities 10-15 years earlier in infertile compared to fertile men. Single-cell transcriptome profiling of testes of men with idiopathic germ cell aplasia revealed an immature testis with a somatic environment stuck at puberty with immaturity of Leydig cells associated with chronic tissue inflammation, fibrosis, and senescence phenotype of the somatic cells, as well markers of chronic inflammation in the blood. Compelling evidence indicate that defects in the regulatory arms of the immune system and metabolic status can be associated with the risk of developing numerous oncological and non-oncological diseases. Thus far, limited reliable data on the immunological status of infertile men are available. Preliminary data from the coordinating group of the project revealed increased pro-inflammatory cells and reduced T cells in peripheral blood of infertile men. Moreover, the few T cells observed in infertile men displayed an exhausted phenotype.

We proposed an innovative multidisciplinary approach to identify causal links between infertility as a disease and chronic inflammation and comorbidities. Moreover, we aim at identifying novel prognostic biomarkers/tools toward the development of tailored prevention strategies of severe comorbidities in infertile men. We will combine extensive clinical data of a unique and homogenous cohort of infertile men and controls with state-of-the art transcriptomic approaches, a comprehensive monitoring and functional characterization of adaptive and innate immune cells, and the endocrine-metabolomic signature of men with primary infertility. The success of our strategy will be instrumental for defining novel molecular causes of male infertility, along with the pathophysiological mechanism behind the higher burden of comorbid conditions. Results will provide information on cell compartments, and the senescent and endocrine status, mostly in men with primary idiopathic infertility, and new insights into the etiology responsible for the early onset of comorbidities in infertile men. This will represent a breakthrough in the infertility field and a major advancement towards better caring of male patients and healthy ageing in the real-life setting and will set the stage for the development of more tailored clinical approaches to prevent malignant and non-malignant comorbidities in infertile men. Thereof, the findings of the research project will have a significant rebound in terms of cost-effectiveness on the national health system.

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

Yes

2 - Participants & contacts



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Ospedale San Raffaele - Milano	07636600962	Unit of Urology & San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	Coordinator and Project PI		X
2 - Institute of Biomedical and Genetic Research	80054330586	Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)	Collaborator	X	
3 - Università Degli Studi di Sassari	00196350904	Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Unità Operativa di Chirurgia generale 2 e Clinica Chirurgica Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari	Collaborator	X	X
4 - Università degli Studi di Messina	80004070837	Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi"	Collaborator	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Gregori Silvia Adriana	Ospedale San Raffaele - Milano	Co-PI, responsible for immunological profiling (Aim1)
2 - ANGIUS ANDREA	Institute of Biomedical and Genetic Research	Principal collaborator responsible for the bio-informatic analysis (Aim1, Aim2, Aim3)
3 - Ginesu Giorgio Carlo	Università Degli Studi di Sassari	Principal collaborator responsible for recruitment of cancer patients and infertile men from Sardinia (Aim1, Aim2)
4 - FICARRA VINCENZO	Università degli Studi di Messina	Principal collaborator responsible for recruitment of cancer patients and infertile men from Sicily (Aim1, Aim2)
5 - MORTELLARO ALESSANDRA ROSA	Ospedale San Raffaele - Milano	Principal collaborator responsible for study the innate response (Aim2)
6 Under 40 - LOCATELLI IRENE	Ospedale San Raffaele - Milano	Data Manager and Research Associate (Aim2)
7 Under 40 - IAIA SILVIA	Ospedale San Raffaele - Milano	Research Associate (Aim1)

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Gregori Silvia Adriana	X			27/05/1969	F
2 - ANGIUS ANDREA				31/03/1964	M
3 - Ginesu Giorgio Carlo				02/06/1970	M
4 - FICARRA VINCENZO				02/10/1969	M
5 - MORTELLARO ALESSANDRA ROSA				25/04/1971	F
6 Under 40 - LOCATELLI IRENE				03/06/1985	F
7 Under 40 - IAIA SILVIA				06/12/1993	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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

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 - ONANO STEFANO	Ospedale San Raffaele - Milano	26/02/1986	M	Bioinformatician	PhD	PostDoctoral Fellow/Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)
1 - Rallo Vincenzo	Institute of Biomedical and Genetic Research	04/10/1990	M	Bioinformatician	PhD	PostDoctoral Fellow/Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)
2 - PAVIA CHIARA	Institute of Biomedical and Genetic Research	02/07/1997	F	Bioinformatician	Bachelor in bioinformatic	Ungraduated student/Università degli Studi di Milano, Politecnico di Milano
3 - Tedde Matteo	Università Degli Studi di Sassari	27/02/1989	M	Researcher	Medicine	Resident/Cliniche San Pietro Ospedale Civile SS. Annunziata

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Olgettina 60, 20132 Milan, Italy

PEC: dir.scientifica@hsr.postecert.it

Operative Unit Number 2:

Address: Cittadella Universitaria di Cagliari, 09042 Monserrato

PEC: protocollo.irgb@pec.cnr.it

Operative Unit Number 3:

Address: Viale San Pietro 43, 07100, Sassari, Italy

PEC: dip.scienze.mediche.chirurgiche.sperimentali@pec.uniss.it

Operative Unit Number 4:

Address: Via Consolare Valeria 1, 98100 Messina, Italy

PEC: protocollo@pec.unime.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: N/A

PEC: N/A



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Salonia	Last name at birth: Salonia
First Name: Andrea	Gender: M
Title: Principal investigator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 06/05/1971	Place of Birth: Como
Official H index (Scopus or Web of Science): 71.0	
Scopus Author Id: 7004134984	ORCID ID: 0000-0002-0595-7165
	RESEARCH ID: H-1025-2016

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of Urology & San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)
Street: Via Olgettina 60
Postcode / Cedex: 20132
Phone: +393355344263
Town: Milano
Phone 2: 0226437286

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
URI-Urological Research Institute, Division of Experimental Oncology, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Director	2014	2022
University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Full Professor/Urology	2018	2022
University Magna Graecia Catanzaro, School of Medicine, Catanzaro, Italy	PhD	Clinical and Experimental Biotechnology in Urology	2010	2015
University Vita-Salute San Raffaele, School of Medicine, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Residency in Endocrinology and Replacement Diseases/Endocrinology	2001	2007
University of Trieste, School of Medicine, Trieste, Italy	Specialization / Specializzazione	Recidency in Urology, Urology	1999	2001
University of Milan, School of Medicine, Milan, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine	1990	1996

Personal Statement:

My research focused on male infertility as a proxy of somatic male health, specifically investigating comorbidities and studying micro- and macro-environments in idiopathic infertile vs. fertile men. I will directly supervise the project and the enrollment phase of patients and age-matched fertile controls, the comprehensive clinical characterization and tissues biobanking of both cohorts, and the final analyses to achieve novel biomarkers/tools.

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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University Vita-Salute San Raffaele,	International PhD Course in Clinical and Experimental Medicine	Milan, Italy	Co-Chairman	2018	2022
University Vita-Salute San Raffaele	International Medical Doctor Program	Milan, Italy	Dean of the Studies	2020	2022
University Vita-Salute San Raffaele (uniSR)	Urology (MED24)	Milan, Italy	Full professor	2018	2022
University Vita-Salute San Raffaele (uniSR)	Urology (MED24)	Milan, Italy	Associate professor	2015	2018
IRCCS Ospedale San Raffaele	Division Experimental Oncology	Milan, Italy	Director URI, Senior staff physician	2014	2019
IRCCS Ospedale San Raffaele	Dept. Urology	Milan, Italy	Senior staff physician (Assistant professor)	2008	2019
Weill-Cornell University	Dept. Urology/Reproductive Medicine Clinical/Research Unit	New York, NY State, USA	Translation research fellow	2008	2008
IRCCS Ospedale San Raffaele	Dept. Urology	Milan, Italy	Staff physician (Assistant professor)	2001	2008
Boston University	Dept. Urology/Sexual Medicine Research Laboratory	Boston, MA, USA	Translational research fellow	2001	2001

Other awards and honors

Prof. Salonia has been awarded with the award of Excellence, European Society for Sexual Medicine [ESSM] 2006 and the Matula Award of the Italian Society of Urology 2011, for the best research CV in Urology and Andrology.

Other CV informations

Prof. Salonia is: i) Chief Physician for Male sexual and reproductive medicine and ii) Director, Urological Research Institute, Division of Experimental Oncology, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan; iii) member Interfaculty Group on gender studies, UniSR; iv) member, Executive Committee European Association of Urology (EAU) Section of Andrological Urology (ESAU); v) Chairman, EAU guidelines panel on Male Sexual and Reproductive Health.

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man-worrisome picture from the everyday clinical practice	Article	1833-1841	10	2013	10.1111/jsm.12179	23651423	83	C
Infertility as a proxy of general male health: Results of a cross-sectional survey	Article	48-55	104	2015	10.1016/j.fertnstert.2015.04.020	26006735	65	C
Low birth weight is associated with a decreased overall adult health status and reproductive capability - Results of a cross-sectional study in primary infertile patients	Article	1-14	11	2016	10.1371/journal.pone.0166728	27893825	14	C
Long-term recovery of normal sexual function in testicular cancer survivors	Article	85-89	18	2016	10.4103/1008-682X.149180	26112476	15	C



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Metabolic syndrome in White-European men presenting for secondary couple's infertility: An investigation of the clinical and reproductive burden	Article	NOT_FO UND	18	2016	10.4103/1008-682X.175783	27004539	19	C
Orgasmic Dysfunction After Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy	Article	223-226	70	2016	10.1016/j.eururo.2015.10.046	26572706	29	C
When to Perform Karyotype Analysis in Infertile Men? Validation of the European Association of Urology Guidelines with the Proposal of a New Predictive Model	Article	920-923	70	2016	10.1016/j.eururo.2016.06.015	27343001	29	C
Metabolic syndrome in white European men presenting for primary couple's infertility: investigation of the clinical and reproductive burden	Article	944-951	4	2016	10.1111/andr.12232	27368157	40	C
Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015)	Article	1787-1804	13	2016	10.1016/j.jsxm.2016.10.009	27914560	93	L
Sexual functioning mirrors overall men's health status, even irrespective of cardiovascular risk factors	Article	63-69	5	2017	10.1111/andr.12299	27989023	15	C
Primary, secondary and compensated hypogonadism: a novel risk stratification for infertile men	Article	505-510	5	2017	10.1111/andr.12335	28409903	25	C
Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer; Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015)	Article	297-315	14	2017	10.1016/j.jsxm.2016.11.324	28262100	51	C
The Microbiome of the Prostate Tumor Microenvironment [Figure presented]	Article	625-631	72	2017	10.1016/j.eururo.2017.03.029	28434677	93	C
Male infertility as a proxy of the overall male health status	Review	286-299	70	2018	10.23736/S0393-2249.18.03063-1	29595040	16	C
Testicular microbiome in azoospermic men: first evidence of the impact of an altered microenvironment	Article	1212-1217	33	2018	10.1093/humrep/dey116	29850857	29	C
Undiagnosed prediabetes is highly prevalent in primary infertile men; results from a cross-sectional study	Article	1070-1077	123	2019	10.1111/bju.14558	30328251	12	C
Age at First Presentation for Erectile Dysfunction: Analysis of Changes over a 12-yr Period	Article	899-905	5	2019	10.1016/j.euf.2018.02.006	29506875	12	C
High Blood Pressure Is a Highly Prevalent but Unrecognised Condition in Primary Infertile Men: Results of a Cross-sectional Study	Article	178-183	6	2020	10.1016/j.euf.2018.07.030	30082228	16	C
European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility	Article	603-620	80	2021	10.1016/j.eururo.2021.08.014	34511305	23	C
European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health; 2021 Update: Male Sexual Dysfunction [Formula presented]	Article	333-357	80	2021	10.1016/j.eururo.2021.06.007	34183196	53	F

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



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

** Autocertificata

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV							
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
High prevalence of vitamin D deficiency in infertile women referring for assisted reproduction	Article	9972-9984	7	2015	10.3390/nu7125516	26633484	39
Infertility as a proxy of general male health: Results of a cross-sectional survey	Article	48-55	104	2015	10.1016/j.fertnstert.2015.04.020	26006735	65
Sexual functioning mirrors overall men's health status, even irrespective of cardiovascular risk factors	Article	63-69	5	2017	10.1111/andr.12299	27989023	15
Male infertility as a proxy of the overall male health status	Article	286-299	70	2018	10.23736/S0393-2249.18.03063-1	29595040	16
Undiagnosed prediabetes is highly prevalent in primary infertile men ζ results from a cross-sectional study	Article	1070-1077	123	2019	10.1111/bju.14558	30328251	12
Seminal plasma of men with severe asthenozoospermia contain exosomes that affect spermatozoa motility and capacitation	Article	897-908.e2	111	2019	10.1016/j.fertnstert.2019.01.030	31029245	37
Paediatric and adult-onset male hypogonadism	Article	1-21	5	2019	10.1038/s41572-019-0087-y	31147553	49
Aging, inflammation and DNA damage in the somatic testicular niche with idiopathic germ cell aplasia	Article	1-17	12	2021	10.1038/s41467-021-25544-0	34471128	2
The Association between Mortality and Male Infertility: Systematic Review and Meta-analysis	Article	148-157	154	2021	10.1016/j.urology.2021.02.041	33819517	5
Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study	Article	1043-1052	9	2021	10.1111/andr.12993	33635589	35

** Autocertificata

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
The Italian Ministry of Health	Ospedale San Raffaele, Dpt of Urology	2021-2024	Novel System Medicine approach to develop primary prevention strategies of comorbidities in infertile men.	Coordinator	240.000,00	The Italian Ministry of Health



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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Gregori

Last name at birth: Gregori

First Name: Silvia Adriana

Gender: F

Title: Co-PI, responsible for immunological profiling (Aim1)

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 27/05/1969

Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 44.0

Scopus Author Id:7003330902

ORCID ID:0000-0002-3517-9683

RESEARCH ID:J-7718-2016

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of Urology & San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)

Street: Via Indipendenza 5A

Postcode / Cedex: 20090

Town: Buccinasco

Phone:+393382966759

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
MIUR, National Scientific Certification	Specialization / Specializzazione	Full Professor 06/A2 Pathology and Clinical Pathology	2018	2026
MIUR, National Scientific Certification	Specialization / Specializzazione	Associate Professor 05/E2 - Molecular Biology; 05/F1 - Applied Biology	2014	2023
University of Milan, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Biotechnology	1995	1999
Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Milan, Milan Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biology, Immunology	1989	1994

Personal Statement:

My research has been focused on immunological tolerance, specifically i) in defining the mode of induction/function of IL-10-producing regulatory cells; ii) cellular/molecular mechanisms underlying tolerogenic dendritic cell induction and functions; iii) in defining the role of HLA-G and IL-10 in tolerance in healthy and pathological conditions.

I will directly supervise immunological studies focus on define phenotype models related to the high risk of developing clinically significant comorbidities in infertile men. Combining measurement of inflammation markers and gene signatures and deep andrological phenotyping of infertile men, will phenotypically define subsets of men at risk of developing preventable comorbidities.

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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Ospedale San Raffaele/San Raffaele Telethon institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	Mechanisms of Peripheral Tolerance Unit	Milan, Italy	Group Leader	2014	2022
IRCCS San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (HSRTiget)	Tolerogenic Dendritic Cells Unit	Milan, Italy	Group Leader	2006	2008
IRCCS Ospeale San Raffaele/San Raffaele Telethon institute for Gene Therapy (HSRTiget)	Immunological Tolerance Unit	Milan, Italy	Project Leader	2003	2006
San Raffaele Telethon institute for Gene Therapy (HSR-Tiget)	Immunological Tolerance Unit	Milan, Italy	Senior Post-Doctoral Fellow	2001	2003
Roche	Roche Milano Ricerche	Milan, Italy	Post-Doctoral Fellow	1999	2001
Roche	Roche Milano Ricerche	Milan, Italy	PhD student	1995	1999
London Hospital	Department of Immunology	London UK	Resident Research Fellow	1994	1995
University of Milan	Department of Pharmacology, School of Medicine	Milan Italy	Ungraduated Student	1992	1994

Other awards and honors

Annual Meeting of the FOCIS, 18-21 June 2019, Boston MA, Travel Grant Recipient.
 Annual Meeting of the FOCIS, 24-27 June 2015, Boston MA, Travel Grant Recipient.
 Award for best presentation. XXII European Congress of Obstetrics and Gynaecology.

Other CV informations

Dr. Gregori is currently staff member of SR-TIGET, received as PI funding from Telethon Foundation, AIRC, JDRF, EFSD, and Italian Ministry of Health. She is inventor of 8 patents. She is peer reviewer for the following international Journals: Blood, Journal of Clinical Investigation, Science Translational Medicine, Immunity, Clinical and Experimental Immunology, Cancer Research, Frontiers in Immunology, Journal of Immunology. Ad hoc scientific evaluator for the following funding agencies: Dutch Arthritis Foundation, ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases, Immune Tolerance Network, AFM Telethon, JDRF She is member of the Scientific Committee of the European Federation of Immunogenetics, and of the Federation of Clinical Immunology Societies.

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
HLA-G expressing DC-10 and CD4+ T cells accumulate in human decidua during pregnancy	Article	406-411	74	2013	10.1016/j.humimm.2012.11.031	23238214	89	C
Mixed Chimerism Evolution is Associated with T Regulatory type 1 (Tr1) Cells in a β -Thalassemic Patient After Haploidentical Haematopoietic Stem Cell Transplantation	Article	75-79	5	2014	10.1080/19381956.2015.1103423	26650878	13	C



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
New insights into HLA-G mediated tolerance	Review	255-263	84	2014	10.1111/tan.12427	25132109	57	C
HLA-G expression on blasts and tolerogenic cells in patients affected by acute myeloid leukemia	Article	1-10	N/A	2014	10.1155/2014/636292	24741612	22	C
HLA-G orchestrates the early interaction of human trophoblasts with the maternal niche	Review	1-8	6	2015	10.3389/fimmu.2015.00128	25870595	46	C
Hla-g expression levels influence the tolerogenic activity of human DC-10	Article	548-557	100	2015	10.3324/haematol.2014.113803	25661445	51	C
Association of genetic variants in the 3'UTR of HLA-G with Recurrent Pregnancy Loss	Article	886-891	77	2016	10.1016/j.humimm.2016.06.020	27370685	23	C
Monitoring T-cell responses in translational studies: Optimization of dye-based proliferation assay for evaluation of antigen-specific responses	Review	1-15	8	2017	10.3389/fimmu.2017.01870	29312346	24	L
IL-10-Engineered Human CD4+ Tr1 Cells Eliminate Myeloid Leukemia in an HLA Class I-Dependent Mechanism	Article	2254-2269	25	2017	10.1016/j.ymthe.2017.06.029	28807569	23	C
Interleukin-10-producing DC-10 is a unique tool to promote tolerance via antigen-specific T regulatory type 1 cells	Review	1-8	9	2018	10.3389/fimmu.2018.00682	29686676	34	C
Engineered T regulatory type 1 cells for clinical application	Review	1-8	9	2018	10.3389/fimmu.2018.00233	29497421	44	C
Targeting a Pre-existing Anti-transgene T Cell Response for Effective Gene Therapy of MPS-I in the Mouse Model of the Disease	Article	1215-1227	27	2019	10.1016/j.ymthe.2019.04.014	31060789	11	C
Induction of Antigen-Specific Tolerance in T Cell Mediated Diseases	Review	1-14	11	2020	10.3389/fimmu.2020.02194	33133064	5	C
HLA-G Genotype/Expression/Disease Association Studies: Success, Hurdles, and Perspectives	Review	1-9	11	2020	10.3389/fimmu.2020.01178	32733439	12	C
Generation of Powerful Human Tolerogenic Dendritic Cells by Lentiviral-Mediated IL-10 Gene Transfer	Article	1-14	11	2020	10.3389/fimmu.2020.01260	32695103	6	C
Intrathymic delivery a new route for adenoviral-associated vector gene therapy	Article	499-501	145	2020	10.1016/j.jaci.2019.11.037	31830489	0	F
Coexpression of CD163 and CD141 identifies human circulating IL-10-producing dendritic cells (DC-10)	Article	95-107	17	2020	10.1038/s41423-019-0218-0	30842629	25	C
Altered Frequency and Phenotype of HLA-G-Expressing DC-10 in Type 1 Diabetes Patients at Onset and in Subjects at Risk to Develop the Disease	Article	1-11	12	2021	10.3389/fimmu.2021.750162	34659254	1	C
Tolerogenic dendritic cell-based approaches in autoimmunity	Review	1-21	22	2021	10.3390/ijms22168415	34445143	0	C

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

** Autocertificated



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
JDRF. 3-SRA-2021-1007-S-B	Ospedale San Raffaele, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy	2021-2024	Personalized antigen-specific immunotherapy to halt autoimmunity in pre-symptomatic and symptomatic Type 1 Diabetic subjects.	Coordinator	555.000,00	JDRF
The Italian Ministry of Health	Ospedale San Raffaele, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy	2021-2024	Novel System Medicine approach to develop primary prevention strategies of comorbidities in infertile men.	Collaborator	210.000,00	The Italian Ministry of Health
Innovative Training Networks (ITN). Call: H2020-MSCA-ITN-2018	Ospedale San Raffaele, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy	2020-2023	INnovative Training in Myeloid Regulatory Cell Therapy, INsTRuCT	Collaborator	233.899,00	European Commission
The Italian Ministry of Health	Ospedale San Raffaele, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy	2018-2023	Innovative Regulatory Cell-Based Strategies to Cure Celiac Disease	Coordinator	432.000,00	The Italian Ministry of Health
Fondazione Telethon	Ospedale San Raffaele, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy	2022-2025	Tolerogenic cells: biology and approaches for their application to prevent unwanted immune responses in protein/gene replacement therapies.	Coordinator	540.000,00	Fondazione Telethon



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: ANGIUS

First Name: ANDREA

Last name at birth: Angius

Gender: M

Title: Principal collaborator responsible for the bio-informatic analysis (Aim1, Aim2, Aim3)

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Trieste

Date of birth: 31/03/1964

Official H index (Scopus or Web of Science): 38.0

Scopus Author Id:57204537218

ORCID ID:0000-0003-2596-6461

RESEARCH ID:P-9549-2015

Contact address

Current organisation name: Institute of Biomedical and Genetic Research

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)

Street: cittadella universitaria

Postcode / Cedex: 09042

Town: Monserrato

Phone:+393384177680

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
ASN - Abilitazione Scientifica Nazionale - ANVUR	Specialization / Specializzazione	Qualified as Associate Professor in Medical Genetics for Italian Universities	2017	2026
ASN - Abilitazione Scientifica Nazionale - ANVUR	Specialization / Specializzazione	Qualified as Associate Professor in Genetics and Microbiology for Italian Universities	2014	2023
Adjunct Associate Professor in Medical Genetic	Specialization / Specializzazione	Adjunct Associate Professor in Biotechnologies	2011	2022
Adjunct Associate Professor	Specialization / Specializzazione	Adjunct Associate Professor in Medical Genetic	2010	2019
University of Sassari	PhD	Genetic medicine	1997	1999
University of Cagliari	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biology	1988	1992

Personal Statement:

Dr. Angius expertise derives from his involvement in international massive sequencing projects and management at the molecular and bioinformatics levels of advanced research laboratories. Dr. Angius' recent scientific interests have focused on multi-omics approach (genomics, transcriptomics, miRNAs, etc.) using innovative massive sequencing approaches in various fields ranging from rare diseases, cancers and complex diseases and/or traits. The results of these activities have enabled the sequencing of the exome of hundreds of individuals with complex autoimmune diseases, intellectual disability, rare diseases and syndromic forms, and the transcriptome sequencing of thousands of individuals and cell subpopulations to ascertain expression profiles associated with complex diseases.



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Institute of Biomedical and Genetic Research	Department of Biomedicine, National Research Council (CNR)	Monserrato, Cagliari, Italy	Lead Researcher	2021	2022
University of Sassari	Department L.240/2010 Veterinary Medicine	Sassari, Italy	Adjunct Associate Professor in	2011	2022
Institute of Biomedical and Genetic Research	Department of Biomedicine, National Research Council (CNR),	Monserrato, Cagliari, Italy	Researcher	2011	2020
University of Sassari	Department L.240/2010 Biomedical Science	Sassari, Italy	Adjunct Associate Professor in Medical	2010	2019
Centro di ricerca, sviluppo e studi superiori in Sardegna (CRS4)	N/A	Pula (Cagliari), Italy	Head and Scientific Coordinator of the Next Generation Sequencing Core	2010	2014
Institute of Population Genetics	Department of Life Science, National Research Council (CNR)	Alghero, Sassari, Italy	Researcher	2001	2011
¿Polaris¿ Scientific and Technological Park of Sardinia	Sardegna Ricerche	Pula (Cagliari), Italy	Head and Scientific Coordinator of the Genotyping Laboratory	2006	2010
Soc. SHARDNA Life Sciences	N/A	Cagliari, Italy	Lab Manager Genotyping	2002	2006
University of Sassari	Department L.240/2010 Biomedical Science	Sassari (Italy)	Adjunct Associate Professor in Genetics	2003	2004
Institute of Molecular Genetics	Department of Life Science, National Research Council (CNR)	Alghero (Italy)	Fixed-term Researcher	2000	2001

Other awards and honors

N/A

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. FIRB Laboratori 2003	Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)	2005-2011	Identificazione di geni-malattia mediante genotipizzazione ad alta densità di popolazioni	Coordinator	6.637.000,00	FIRB Laboratori 2003
Telethon Foundation	Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)	2013-2015	Post GWAS functional characterization of BCL11A locus toward the development of a treatment for β-thalassemia	Coordinator	262.800,00	Grant number: GGP13246



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondo di Beneficenza, Intesa Sanpaolo S.p.A	Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)	2020-2022	PREDICT) PREcision meDicine In ColorecTal cancer: new clinical-genomic network for expanding tailored oncologic care	Coordinator	258.950,00	GRANT_NUMBER: B/2020/0094
Fondazione Sardegna	Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)	2021-2022	Sviluppo di un pannello di marcatori immunoistochimici ed epigenetici a scopo predittivo nella terapia del carcinoma mammario 'Triplo Negativo'	Coordinator	10.000,00	GRANT_NUMBER: 2021.0494
MIUR	Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)	2022-2025	Unveiling the hidden side of NEUrodevelopmental Disorder Genetics (NEUDIG): a multidisciplinary pathway to new molecular diagnoses by integrating genomic, transcriptomic, and functional analyses	Coordinator	837.106,00	GRANT NUMBER: 20203P8C3X



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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Ginesu

First Name: Giorgio Carlo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal collaborator responsible for recruitment of cancer patients and infertile men from Sardinia (Aim1, Aim2)

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 02/06/1970

Place of Birth: Sassari

Official H index (Scopus or Web of Science): 11.0

Scopus Author Id:6507560482

ORCID ID:0000-0001-9073-6721

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Università Degli Studi di Sassari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Unità Operativa di Chirurgia generale 2 2 Clinica Chirurgica 2 Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari

Street: viale San Pietro 43

Postcode / Cedex: 07100

Town: Sassari

Phone:+393291710164

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Sassari	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1989	1994
Università degli Studi di Sassari	Specialization / Specializzazione	General Surgery	1994	1999

Personal Statement:

Dr. Ginesu has long lasting surgical expertise, which includes thoracic surgery (lung neoplasms, interstitial lung diseases, mediastinal neoplasms), General Surgery, Oncologic Surgery, Vascolar surgery, Urogenital surgery, Endocrine surgery, Geriatric Surgery. This expertise allows him to study patients with different pathology and age. Dr. Ginesu will provide biological samples from patients affected by chest and pancreatic cancer, which will represent a critical and important controls for the definition of specific biomarkers associated with high-risk of developing comorbidities in infertile men. Dr. Ginesu will provide also all the clinical information for the data base generation and bioinformatic 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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Sassari	Department general surgery	Sassari, Italy	Researcher	2000	2022
Università degli Studi di Sassari	Department general surgery	Sassari, Italy	Resident	1994	1999

Other awards and honors

N/A

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: FICARRA

First Name: VINCENZO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal collaborator responsible for recruitment of cancer patients and infertile men from Sicily (Aim1, Aim2)

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 02/10/1969

Place of Birth: Messina

Official H index (Scopus or Web of Science): 73.0

Scopus Author Id:7006254052

ORCID ID:0000-0002-2447-5196

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi"

Street: via Consolare Valeria

Postcode / Cedex: 98100

Town: Messina

Phone:+393475252918

Phone 2: 0432552931

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina	Specialization / Specializzazione	Full professore in Urology	2017	2022
University of Udine	Specialization / Specializzazione	Professor of Urology	2013	2017
University of Padua	Specialization / Specializzazione	Associate Professor in Urology	2006	2013
University of Verona	Specialization / Specializzazione	Assistant professor in Urology	1998	2006
University of Verona	Specialization / Specializzazione	Urology	1993	1998
University of Verona	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1988	1993

Personal Statement:

Prof. Ficarra has long lasting expertise in the conservative and radical robotic treatment of kidney tumors and in the classification of renal neoplasms. Moreover, he has experience in the robotic treatment of prostate tumors with Retzius sparing posterior approach, and experience in reconstructive treatment after radical cystectomy and in ureteral pathologies. Prof. Ficarra will be responsible of the enrollment of infertile and fertile man from Sicily and men affected by bladder and renal cancer. Prof. Ficarra will provide all the clinical information for the data base generation and for the bioinformatic 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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina	Residency Program in Urology	Messina, Italy	Director	2021	2022
University of Messina	Department of Urology	Messina, Italy	Director	2017	2022
University of Udine	Department of Urology	Udine, Italy	Professor of Urology	2013	2017
OLV Robotic Surgery Institute	OLV Robotic Surgery Institute	Aalst, Belgium	Scientific Director	2011	2013
University of Padua	Department of Oncological and Surgical Sciences, Urology Clinic	Padova, Italy	Associate Professor of Urology	2006	2013
University of Messina	Department of Urology	Verona, Italy	Assistant professor	1998	2006

Other awards and honors

2008, winner of the Crystal Matula Award. 2010, the winner for the best paper published in European Urology journal. 2012 received a mention from Polish Urologic Society for his role in the diffusion of robotic surgery in urology. 2019 received a mention from Ordine dei Medici di Messina as Innovator in the field of Robotic Surgery. 2020, winner of the 'Premio Bracci' by Italian Society of Urology, for the best Italian paper published in a International Journal in the 2019

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: MORTELLARO

First Name: ALESSANDRA ROSA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Principal collaborator responsible for study the innate response (Aim2)

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 25/04/1971

Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 27.0

Scopus Author Id:6506432509

ORCID ID:0000-0003-1744-2430

RESEARCH ID:AAN-4678-2020

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of Urology & San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)

Street: Via Olgettina 60

Postcode / Cedex: 20132

Town: Milano

Phone:+393493504178

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Open University of London (UK) & Vita-Salute San Raffaele University (Italy)	PhD	Cellular and Molecular Biology	2000	2005
University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biological	1992	1998

Personal Statement:

Dr. Mortellaro is an experienced scientist with more than ten years of experience managing a successful research group. Her research interests lie in understanding innate mechanisms responsible for the inflammatory process in response to microbial and danger triggers and their role in pathological conditions, such as autoinflammatory disorders. She is a renewed leader in the biology of the inflammasome, a cytosolic multiprotein complex of the innate immune system responsible for the activation of inflammatory responses. Dr. Mortellaro will be responsible for supervising all the activity dissecting the inflammasome activation in infertile men and controls.

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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Ospedale San Raffaele	San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	Milan, Italy	Group Leader	2021	2022
Ospedale San Raffaele	San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	Milan, Italy	Project Leader	2017	2021
Agency for Science, Technology and Research (A*STAR)	Singapore Immunology Network (SIgN)	Singapore	Principal Investigator	2011	2017
Agency for Science, Technology and Research (A*STAR)	Singapore Immunology Network (SIgN)	Singapore	Senior Research Scientist	2010	2011
Agency for Science, Technology and Research (A*STAR)	Singapore Immunology Network (SIgN)	Singapore	Research Scientist	2008	2010
University of Milano-Bicocca	Department of Biotechnology and Biosciences	Milan, Italy	Postdoctoral Fellow	2006	2007
Ospedale San Raffaele	San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget),	Milan, Italy	Ph.D. Student	2000	2005
Ospedale San Raffaele	San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	Milan, Italy	Postgraduate Fellow	1998	2000

Other awards and honors

2011 Young Investigator Award from the League Associations of Rheumatology, Taiwan

2019 Recipient of the prestigious Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowship funded under the Horizon 2020 program by the European Commission.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	Ospedale San Raffaele, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	2021-2024	Expanding the spectrum of adenosine deaminase 2 (ADA2) deficiency: towards a gene therapy approach	Collaborator	540.000,00	Italian Ministry of Health
Jeffrey Modell Foundation (USA)	Ospedale San Raffaele, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	2019-2021	Preclinical development of a hematopoietic stem cell gene therapy for adenosine deaminase 2 deficiency	Collaborator	190.000,00	Jeffrey Modell Foundation (USA)
European Commission, Horizon 2020 program, Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowship	Ospedale San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	2019-2021	Development of gene therapy and genome editing strategies to treat adenosine deaminase 2 deficiency	Coordinator	180.000,00	European Commission
National Healthcare Group, Singapore	Singapore Immunology Network (SIgN)	2016-2018	Targeting the inflammasome pathway for therapeutic treatment of atopic dermatitis	Coordinator	150.000,00	N/A



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
National Medical Research Council, Singapore	Singapore Immunology Network (SIgN)	2014-2015	Role of NLRP3 Inflammasome activation in the pathogenesis of gout and correlation with disease severity	Collaborator	135.000,00	N/A
Agency for Science, Technology and Research (A*STAR) Joint Council Office, Singapore	Singapore Immunology Network (SIgN)	2014-2015	The role of electrostatic charge in particulate-mediated activation of the NLRP3 Inflammasome	Coordinator	135.000,00	N/A
Agency for Science, Technology and Research (A*STAR) Joint Council Office, Singapore	Singapore Immunology Network (SIgN)	2014	Suppressing NLRP3 inflammasome activity in immune cells by high affinity antagonistic peptides	Coordinator	130.000,00	N/A



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: LOCATELLI

First Name: IRENE

Last name at birth:

Gender: F

Title: Data Manager and Research Associate (Aim2)

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 03/06/1985

Place of Birth: Novara

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

Scopus Author Id:57207513242

ORCID ID:0000-0002-8467-2132

RESEARCH ID:ABH-4738-2020

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of Urology & San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)

Street: via Olgettina 60

Postcode / Cedex: 20132

Town: Milano

Phone:+393487402670

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Eastern Piedmont Amedeo Avogadro, Novara	PhD	Molecular Medicine	2010	2014
University of Eastern Piedmont Amedeo Avogadro, Novara	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical and Pharmaceutical Biotechnologies	2007	2009
University of Eastern Piedmont Amedeo Avogadro, Novara	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnologies	2004	2007

Personal Statement:

Dr. Locatelli is a senior researcher with several years of experience in tissue culture and molecular biology. During the last years, she focused her efforts on studying cellular and molecular mechanisms involved in male infertility obtaining excellent results published on peer-reviewed journals. In particular, her experience concerns citofluorimetry analysis, Real Time PCR and Digital Droplet PCR and single-cell analysis that permit to find new pathways and markers involved to male infertility. She will be involved in the characterization of the senescence signature of peripheral blood cells and seminal fluids of infertile men and controls under the supervision of Prof. Salonia.

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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Ospedale San Raffaele	Urological Research Institute (URI)	Milan, Italy	Research Assistant	2015	2022
IRCCS Ospedale San Raffaele	Urological Research Institute (URI)	Milan, Italy	Data Manager	2014	2015
University of Eastern Piedmont ζ A.	General Pathology Laboratory at the Department of Health Sciences	Novara, Italy	PhD student	2010	2014
Queen Mary University	William Harvey Research Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry	London, UK	Trainee	2012	2013
IFOM (Institute FIRC for Molecular Oncology)	N/A	Milan, Italy	Fellow	2010	2010
University of Eastern Piedmont ζ A. Avogadro ζ	Biochemistry Laboratory, Department of Translational Medicine	Novara, Italy	Graduate student	2007	2009

Other awards and honors

N/A

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: IAIA

First Name: SILVIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research Associate (Aim1)

Nationality: Italiana

Date of birth: 06/12/1993

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Mesagne

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

Scopus Author Id:N/A

ORCID ID:0000-0002-0527-6845

RESEARCH ID:AHE-8578-2022

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of Urology & San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)

Street: Via Olgettina 58

Postcode / Cedex: 20132

Phone:+393497720536

Town: Milano

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Verona	PhD	Study of molecular mechanisms involved in inflammation of autoimmune and neurodegenerative disorders in vivo and in vitro.	2017	2020
Università degli studi di Parma	Master's Degree / Laurea Magistrale	Molecular Biology	2015	2017

Personal Statement:

Dr. Iaia is a senior researcher with experience in tissue culture and immunology, her experience concerns citofluorimetry analysis, Real Time PCR and Digital Droplet PCR and functional characterization on immune responses. She will perform the immunophenotyping of immune cells, and relative functional analysis, and the analysis of the inflammassome activation in cells isolated from peripheral blood of infertile men and controls under the supervision of Dr. Gregori and Dr. Mortellaro, respectively. Dr. Iaia will also delineate the cytokine and chemokines profile on plasma and seminal fluids of enrolled patients.

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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Ospedale San Raffaele	San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET)	Milan, Italy	Research Assistant	2021	2022
Ospedale G.B.Rossi	Department of Anatomy Pathology	Verona, Italy	Post-doctoral fellow	2020	2021
Università degli studi di Verona	Department of Medicine, Section of General Pathology	Verona, Italy	PhD student	2017	2020

Other awards and honors

Dr. Iaia does not have publication.

ORCID ID: 0000-0002-0527-6845

RESEARCHER ID:AHE-8578-2022

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

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

Last Name: ONANO

First Name: STEFANO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Bioinformatician

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 26/02/1986

Place of Birth: Cagliari

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

Scopus Author Id:57191412925

ORCID ID:0000-0002-8478-5137

RESEARCH ID:AHE-13415-2022

Contact address

Current organisation name: Ospedale San Raffaele - Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of Urology & San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)

Street: c/o S.S 554 bivio per Sestu Km 4,500 Cittadella Universitaria di Cagliari

Postcode / Cedex: 09042

Town: Monserrato

Phone:+393201885266

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Sassari	PhD	Biomedical Sciences, Medical Genetics	2015	2018
University of Cagliari	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology	2009	2011
University of Cagliari	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biology	2005	2008

Personal Statement:

Dr. Onano's scientific activity includes several years of experience in the analysis of large genomic and transcriptomic datasets focused on understanding by GWAS analysis of variants correlated/predisposing to complex diseases. Recently, he has focused specifically on gene expression analysis in complex traits (eQTLs). He also had research experiences at the Biostatistics Faculty of the University of Michigan and at CRS4 bioinformatics laboratories, during which he was involved in NGS data analysis and development of Galaxy Platform. He will prepare samples for single cell RNAseq analysis under the supervision of Dr. Gregori. Dr. Onano will be also involved in transcriptomic analysis under the supervision of Dr. Angius.

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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
CNR - IRGB	Bioinformatics -Trascriptomic team	Monseerrato, Cagliari, Italy	Postdoc Fellow	2019	2022
University of Michigan	Department of Biostatistics, Prof. Abecasis Team	Ann Arbor (MI) USA	Visiting researcher	2018	2018
CNR - IRGB	Bioinformatics -Trascriptomic team	Monseerrato, Cagliari, Italy	PhD student	2015	2018
CNR-IRGB and CRS4	Exome team, bioinformatic lab	Cagliari, Italy	Professional Training	2015	2014
Bambino Gesù Children Hospital and CRS4	Genetic expression and microarray lab, bioinformatic lab	Rome, Italy	Collaborator	2013	2014
CRS4	Bioinformatic lab	Pula (CA), Italy	Internship	2013	2013

Other awards and honors

N/A

Grant

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

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

Last Name: Rallo

First Name: Vincenzo

Last name at birth: Rallo

Gender: M

Title: Bioinformatician

Nationality: Italiana

Date of birth: 04/10/1990

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Mazara del Vallo

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

Scopus Author Id:57211314479

ORCID ID:0000-0002-8938-5650

RESEARCH ID:AHE-8124-2022

Contact address

Current organisation name: Institute of Biomedical and Genetic Research

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)

Street: C.N.R. - Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica - Cittadella Universitaria di Cagliari - SS 554 Km 4,500, 09042 Monserrato CA

Postcode / Cedex: 09042

Town: Monserrato

Phone:+393336406495

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Sassari	PhD	Biomedical Sciences, Human	2018	2021
University of Sassari	Master's Degree / Laurea Magistrale	Human and animal health biotechnologies	2015	2017
University of Sassari	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnology	2009	2014

Personal Statement:

Dr. Rallo's expertise focuses on the analysis of genomic and transcriptomic data (WGS, WES, RNA seq and Single cell Seq). In recent years, he has structured and validated bioinformatics pipelines including database/dataset querying and optimization and automation of complex workflows for the identification of causal and/or predisposing variants to Mendelian disorders, complex diseases and related traits. Recently, Dr. Rallo's scientific interests have focused on multi-omics approaches and statistical analysis of colocalizations on large datasets. Dr. Rallo will be responsible for performing the computation analysis to identify signature associated to chronic inflammation and senescence in infertile men. He will work under the supervision of Dr. Angius.

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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Institute for Genetic and Biomedical Research (IRGB)	Department of Biomedicine, National Research Council (CNR)	Monserrato, Cagliari, Italy	Postdoctoral Fellow	2021	2022
Institute for Genetic and Biomedical Research (IRGB)	Department of Biomedicine, National Research Council (CNR)	Monserrato, Cagliari, Italy	PhD Student	2018	2021
Institute for Genetic and Biomedical Research (IRGB)	Department of Biomedicine, National Research Council (CNR)	Monserrato, Cagliari, Italy	Professional Training Internship	2017	2018
Institute for Genetic and Biomedical Research (IRGB)	Department of Biomedicine, National Research Council (CNR)	Monserrato, Cagliari, Italy	Training Internship	2017	2017
University of Sassari	Department of Biomedical Sciences	Sassari, Italy	Undergraduate Training Internship	2014	2014

Other awards and honors

N/A

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

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

Last Name: PAVIA

First Name: CHIARA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Bioinformatician

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 02/07/1997

Place of Birth: Brescia

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

Scopus Author Id:N/A

ORCID ID:N/A

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Institute of Biomedical and Genetic Research

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Biomedicine - National Research Council (CNR)

Street: SR-TIGET

Postcode / Cedex: 20100

Town: Milano

Phone:+393317610642

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Universita degli Studi di Milano, Politecnico di Milano	Master's Degree / Laurea Magistrale	Bioinformatics for computational genomis	2020	2022
Universita degli Studi di Verona	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Bioinformatics	2016	2020

Personal Statement:

Dr. Pavia is a research fellow in Bioinformatics, currently she is finalizing her theses on defining approaches for filtering aberrant events in sequency library. She has expertise in data base development and she will be dedicated to generate the data base for the bioinformatic analysis and she will be primarily responsible for the multivariant unsupervised bioinformatic analysis of the immunological and senescence data collected within the project.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Universita degli Studi di Milano, Politecnico di Milano	San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget)	Milan, Italy	Ungraduated student	2021	2022
Universita degli Studi di Verona	Functional genomic laboratory	Verona, Italy	Ungraduated Fellow	2019	2022

Other awards and honors

Expertise in developing variant frequency database. Master degree on identification and filtering of aberrant events in

Sent date: 07/07/2022 19.42



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

sequence library. Thesis defence will be on October 2022.

GA level 2 certificate in ESOL international (Classix C1) 24/11/2020.

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

2.12 Additional Research Collaborators n. 5 - Under 40 to hire

Last Name: Tedde

Last name at birth: Tedde

First Name: Matteo

Gender: M

Title: Researcher

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 27/02/1989

Place of Birth: Sassari

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

Scopus Author Id:57225165013

ORCID ID:0000-0002-3252-5587

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Università Degli Studi di Sassari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Unità Operativa di Chirurgia generale 2 e Clinica Chirurgica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari

Street: Via Lago di Baratz 13

Postcode / Cedex: 07100

Town: Sassari

Phone:+393473927026

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Sassari	Specialization / Specializzazione	Urology	2018	2022
Università degli Studi di Sassari	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicina e Chirurgia	2010	2016

Personal Statement:

Dr. Tedde is resident fellow in urology. He will be responsible for recruiting infertile and fertile men from Sardinia and provide all clinical data from these patients for the data base and the analysis.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Sassari	UOC di Urologia (AOU Sassari)	Sassari, Italy	Resident	2018	2022

Other awards and honors

N/A



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia 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.*
LOCATELLI IRENE	NF- κ B1 deficiency stimulates the progression of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice by promoting NKT-cell-mediated responses	Article	279-287	124	2013	10.1042/CS20120289	22970906	39	F
Gregori Silvia Adriana	Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells	Article	739-746	19	2013	10.1038/nm.3179	23624599	506	O
MORTELLARO ALESSANDRA ROSA	Cutting edge: The NLRP3 inflammasome links complement-mediated inflammation and IL-1b release	Article	1006-1010	191	2013	10.4049/jimmunol.1300489	23817414	118	L
MORTELLARO ALESSANDRA ROSA	Caspase-11: the driving factor for non-canonical inflammasomes	Review	2240-2245	43	2013	10.1002/eji.201343800	24037676	59	C
ANGIUS ANDREA	Genetic variants regulating immune cell levels in health and disease	Article	242-156	155	2013	10.1016/j.cell.2013.08.041	24074872	200	C
FICARRA VINCENZO	A multicentre matched-pair analysis comparing robot-assisted versus open partial nephrectomy	Article	936-941	113	2014	10.1111/bju.12570	24219227	71	F
FICARRA VINCENZO	Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: Distilling therapeutic opportunities from biologic complexity	Review	85-97	67	2015	10.1016/j.eururo.2014.04.029	24857407	286	C
Gregori Silvia Adriana	Hla-g expression levels influence the tolerogenic activity of human DC-10	Article	548-557	100	2015	10.3324/haematol.2014.113803	25661445	51	C
FICARRA VINCENZO	What is the optimal definition of misclassification in patients with very low-risk prostate cancer eligible for active surveillance? Results from a multi-institutional series	Article	164.e1-164.e9	33	2015	10.1016/j.urolonc.2014.12.011	25620154	31	O
LOCATELLI IRENE	Is there a role for adaptive immunity in nonalcoholic steatohepatitis?	Article	1725-1729	7	2015	10.4254/wjh.v7.i13.1725	26167244	10	O
MORTELLARO ALESSANDRA ROSA	A unique role for p53 in the regulation of M2 macrophage polarization	Article	1081-1083	22	2015	10.1038/cdd.2014.212	25526089	83	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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MORTELLARO ALESSANDRA ROSA	Human caspase-4 and caspase-5 regulate the one-step non-canonical inflammasome activation in monocytes	Article	1-13	6	2015	10.1038/ncomms9761	26508369	83	C
ANGIUS ANDREA	Genome sequencing elucidates Sardinian genetic architecture and augments association analyses for lipid and blood inflammatory markers	Article	1272-1281	47	2015	10.1038/ng.3368	26366553	44	O
FICARRA VINCENZO	Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy	Article	521-526	118	2016	10.1111/bju.13462	26935245	45	O
MORTELLARO ALESSANDRA ROSA	Inflammasome-dependent IL-1 β release depends upon membrane permeabilization	Article	1219-1231	23	2016	10.1038/cdd.2015.176	26868913	110	O
Ginesu Giorgio Carlo	Conservative approach to Hepatic Portal Venous Gas: A case report	Article	183-185	30	2017	10.1016/j.ijscr.2016.12.006	28024211	10	F
FICARRA VINCENZO	Renal cell carcinoma	Review	1-19	3	2017	10.1038/nrdp.2017.9	28276433	971	C
Ginesu Giorgio Carlo	Cost and morbidity analysis of chest port insertion in adults: Outpatient clinic versus operating room placement	Article	81-84	21	2017	10.1016/j.amsu.2017.07.056	28794870	4	O
LOCATELLI IRENE	Anti-Mullerian Hormone-to-Testosterone Ratio is Predictive of Positive Sperm Retrieval in Men with Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia	Article	1-9	7	2017	10.1038/s41598-017-17420-z	29247212	21	O
Ginesu Giorgio Carlo	Inflammatory cell indexes as preoperative predictors of hospital stay in open elective thoracic surgery	Article	616-620	88	2018	10.1111/ans.14557	29687547	9	O
LOCATELLI IRENE	Testicular microbiome in azoospermic men: first evidence of the impact of an altered microenvironment	Article	1212-1217	33	2019	10.1093/humrep/dey116	29850857	29	O
ANGIUS ANDREA	The changing landscape of naive T cell receptor repertoire with human aging	Article	1-12	9	2018	10.3389/fimmu.2018.01618	30087674	53	O
Gregori Silvia Adriana	The Biology of T Regulatory Type 1 Cells and Their Therapeutic Application in Immune-Mediated Diseases	Review	1004-1019	49	2018	10.1016/j.immuni.2018.12.001	30566879	105	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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Gregori Silvia Adriana	Role of myeloid regulatory cells (MRCs) in maintaining tissue homeostasis and promoting tolerance in autoimmunity, inflammatory disease and transplantation	Review	661-672	68	2019	10.1007/s00262-018-2264-3	30357490	32	C
LOCATELLI IRENE	Impaired testicular signaling of vitamin A and vitamin K contributes to the aberrant composition of the extracellular matrix in idiopathic germ cell aplasia	Article	687-698	111	2019	10.1016/j.fertnstert.2018.12.002	30929729	9	O
ANGIUS ANDREA	Integrated Analysis of miRNA and mRNA Endorses a Twenty miRNAs Signature for Colorectal Carcinoma	Article	1-16	20	2019	10.3390/ijms20164067	31434359	19	F
ANGIUS ANDREA	MicroRNA-425-5p Expression Affects BRAF/RAS/MAPK Pathways In Colorectal Cancers	Article	1480-1491	11	2019	10.7150/ijms.35269	31673240	20	F
Gregori Silvia Adriana	Coexpression of CD163 and CD141 identifies human circulating IL-10-producing dendritic cells (DC-10)	Article	95-107	17	2020	10.1038/s41423-019-0218-0	30842629	25	C
ONANO STEFANO	Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy	Article	1036-1045	52	2020	10.1038/s41588-020-0684-4	32929287	15	O
Ginesu Giorgio Carlo	Elective Cancer Surgery in COVID-19-Free Surgical Pathways During the SARS-CoV-2 Pandemic: An International, Multicenter, Comparative Cohort Study	Article	66-78	39	2021	10.1200/JCO.20.01933	33021869	88	O
Rallo Vincenzo	Portrait of cancer stem cells on colorectal cancer: Molecular biomarkers, signaling pathways and mirnaome	Article	2-35	22	2021	10.3390/ijms22041603	33562604	2	O
Ginesu Giorgio Carlo	Metformin and Vitamin D Modulate Inflammation and Autophagy during Adipose-Derived Stem Cell Differentiation	Article	1-12	22	2021	10.3390/ijms22136686	34206506	2	O
Tedde Matteo	Effect of COVID-19 pandemic lockdowns on planned cancer surgery for 15 tumour types in 61 countries: an international, prospective, cohort study	Article	1507-1517	22	2021	10.1016/S1470-2045(21)00493-9	34624250	17	O

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

** Autocertificated



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

3 - Ethics

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



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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

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

5 – Description Project

Summary description

Infertility is a disease of nearly endemic proportions, affecting up to 15% of couples of reproductive age. Overall, a pure male factor infertility underlies the problem in at least 30% of cases. Growing clinical data shows that infertile men are at increased risk of developing unfavorable age-related comorbidities in almost 10% of cases. Despite the common ground



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

fostering overall male health status and infertility is not understood yet, preliminary evidence indicates chronic inflammation and early senescence are the biopathological link between male infertility and comorbid conditions. The overarching aim of the project is to delineate key mechanisms that lead to increases in inflammation, unhealthy aging, and early comorbidities in infertile men. Via a multifaceted approach, we aim to discover effective biomarkers and personalized signatures identifying infertile men at actual risk to develop comorbidities, with a rebound on the preventive strategies of the national health system.

Background / State of the art

Infertility is a disease that affects up to 15% of couples worldwide (1). A pure male factor infertility underlies the problem in at least 30% of infertile couples, and the etiology of male infertility remains unknown in about 30% of those cases (2). Infertility per se is now considered not only an epiphenomenon of diseases but a disease, with relevant clinical implications and health-related outcomes (3,4). Indeed, it has become evident that infertile men are less healthy than age-comparable fertile men⁵. Associations have been described between infertility and non-malignant chronic diseases(4,5). Moreover, growing evidence supports a link between male infertility and the risk of developing malignant diseases(6-9). These findings are in accordance with large population-based studies suggesting a higher overall mortality risk for infertile men(10), and quantitative measures of the overall health status have been recently linked to alterations, mostly quantitative, of sperm parameters (11,12). Despite these robust epidemiological studies, the pathogenetic link between infertility and overall male health status is still elusive, and the mechanisms fostering the two need to be elucidated. However, a recent study led by the coordinator of the team revealed that at least 10% of infertile men are at high risk for premature development of comorbidities, possibly sharing one central unifying mechanism, namely increased inflammation(13). See References below.

Description and distribution of activities of each operating unit

The Coordinating unit (UO1) will be responsible of supervising the whole project. We foresee to enroll 100 infertile and 100 fertile men (OSR). Notably, UO1 has collected clinical data and biological material (e.g., samples of semen, stool, urine, blood) of a cohort of 200 Italian infertile men from 2006, with a median 12-14-year follow-up in 2022, along with 142 age-comparable fertile men from 2018, thus guarantee the enrollment plan. To select and validate signatures associated with infertility we plan to enroll additional 50 infertile and 50 fertile men from Sardinia (UO3) and Sicily (UO4) and 50 oncologic patients (e.g. kidney, bladder, chest, and pancreas) (UO3 and UO4).

The collaborating units will collect clinical variables for each patient: date of birth; ethnicity; complete medical history, including a compilation of the Charlson Comorbidity Index (CCI); history of undescended testis/testes; measured Body Mass Index (BMI); waist circumference; presence of varicocele; testicular volume; hormonal parameters; genetic profile; semen parameters; partner's age; and, partner's health status.

UO1 will define the relative frequencies of lymphoid and myeloid cells by multi-color flow cytometry. The presence of pro-/anti-inflammatory cytokines, chemokines, and biomarkers of inflammation in sera and/or plasma, and sperm will be assessed by multiplex bead arrays. Moreover, UO1 will prepare biological samples for single cell RNAseq analysis. To this end, FACS-sorted T cells from peripheral blood and CD45 cells from seminal fluids will be isolated from infertile [mostly men with oligoasthenoteratozoospermia (OAT) or idiopathic non-obstructive azoospermia (iNOA)] and age-matched fertile men. UO1 in collaboration with UO2 will perform wet RNAseq activities and UO2 will be responsible to carry out all the computational studies in order to identify the signatures, and the biomarkers of chronic inflammation and/or senescence that will be available for future validation.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Characterization of early exhaustion in peripheral blood and seminal fluid cell composition in infertile men.

To characterize in depth T cell compartments in peripheral blood of infertile men (mostly OAT and iNOA) we will perform single cell RNAseq analysis of purified T cells by FACS-sorting. The choice of this methodology is aimed at targeted



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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

processing of an adequate number of T cells to obtain significant statistical evidence. In parallel, we will perform immunophenotyping and functional characterization of effector/memory (e.g., CD45RA, CD45RO, CD62L, CCR7), activated (e.g., CD69, CD25, HLA-DR, CD71) and exhausted (e.g., PD-1, CTLA-4, ICOS, TIGIT, TIM3, LAG3, eomes, t-bet) T cells and regulatory (e.g., FOXP3 Tregs and IL-10-producing Tr1 cells) cells in peripheral blood by multi-color flow cytometry. In addition, fertile controls (age-comparable and older individuals) will be recruited. Moreover, to select and validate signature associated with male infertility, chronic inflammation and T-cell exhaustion we will characterize peripheral blood cells of infertile and fertile men from Sardinia and Sicily and patients with cancer (e.g., kidney, bladder, chest, and pancreas) by flow cytometry. Unsupervised "t-stochastic neighbor embedding method (t-SNE)" analysis will be performed.

To define the signature and composition of immune cells in seminal fluids of infertile men, single-cell RNAseq analysis will be performed. Samples from infertile men (mostly OAT and iNOA) will be compared to those of fertile men. The experiments will be carried out in two phases: "Single Cell Capture" and NGS data generation. Once the cell count and viability have been determined, the cell suspensions will be loaded onto the Chromium Single-Cell instrument (10x Genomics) to generate Gel Bead-in-Emulsions (GEM). Single cell RNAseq libraries will be prepared with Chromium SingleCell 3 Library & Gel Bead Kit to generate NGS data and will be sequenced on Illumina instruments. We will use the Cell Ranger software suite to perform sample "demultiplexing", molecular code identification, and single cell gene counts. The number of reads that provide meaningful information is calculated as the product of four parameters: 1) valid molecular codes; 2) valid UMI code; 3) association to a unique cellular code; and 4) quality of mapping to exons. We will perform Principal Component Analysis (PCA) for the quality metrics listed above to identify outliers for rejection. Normalization and identification of highly variable genes (HVGs) associated with biological variance will be performed. HVGs will be used to identify new cellular subpopulations by applying t-SNE from normalized expression values of HVGs. Cells separated into different clusters, in combination with the biological properties of the more specific HVGs, will be considered as belonging to different cellular subpopulations. Differentially expressed genes between these cell subpopulations will be identified to determine subpopulation-specific biomarkers. These will be evaluated for functional significance, effect size, absolute expression level, and subcellular compartment localization.

Specific aim 2

Inflammatory/senescence signature in peripheral blood and seminal fluids.

To identify the inflammatory profile at a systemic level, we will perform a multidimensional flow cytometric analysis of myeloid cell populations [e.g., monocytes, neutrophils, and dendritic cell - (DC)] in the blood of infertile men. Within the DC compartment we will define the presence and phenotype of classical and tolerogenic DC (e.g., IL-10-producing DC-10). Moreover, the activation of the inflammasome, a crucial platform in the inflammatory pathway, will also be determined in monocytes of infertile men (mostly OAT and iNOA), as IL-1 β /IL-18 release, caspase-1 activation, and cell death induction. The inflammatory mediators of plasma and seminal fluid will be analysed with a multicytokine assay. Results will identify at the molecular level the link between inflammation and inflammasome activation in infertile men paving the way for developing preventive anti-inflammatory treatments.

Analysis of senescence markers (e.g., CDKN2A/p16, CDKN1A/p21, LMNA/B1/B2, telomere-associated DNA damage foci including, for example, gH2AX, 53BP1) will be performed. In parallel, mutations in a well-defined set of genes (i.e., DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, PPM1D, JAK2, CBL, SF3B1, U2AF1) associated with clonal haematopoiesis in normal ageing will be defined in peripheral blood mononuclear cells. To evaluate markers of senescence from the transcriptome point of view, we will perform a bulk RNAseq on peripheral blood. RNA libraries will be generated using the Illumina Stranded Total RNA Library Prep Kit and sequenced on Illumina instruments. High-quality fastq files will align to the human genome by using STAR. Reads will be trimmed for low-quality ends with TrimGalore and transcript abundance will be analyzed with Kallisto. Gene read counts will be calculated with featureCounts. Normalized expression data and differentially expressed (DE) genes will be identified using DeSeq2. Transcriptomes will be further analyzed by both univariate filtering and multivariate supervised analysis for feature subset selection from expression data. The performance of classifiers will be evaluated in terms of area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve after leave-one-out or k-fold cross validation. The resulting signature will be functionally analyzed by ORA and conventional expression



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

based GSEA. To identify the pathways likely involved we will use three strategies: 1) enrichment of pathways among DEGs; 2) enrichment of gene-sets by using summary statistics from Deseq2; and, 3) identification of co-expression networks that will reveal correlation of expression levels between genes in the transcriptome across different samples in functionally relevant modules. The co-expression network will be computed with WGCNA on variance stabilized levels obtained with DESeq2. WGNA modules will be correlated with the sample groups to identify co-expression modules related to disease status. gProfiler will be used to determine whether gene modules are enriched for biological functions or pathways. Furthermore, knowing the genes involved in the module and identifying those that are more strongly interconnected in the module as well as determining modules more related to the biological condition of interest, will allow us to formulate hypotheses on the mechanisms involved and prioritize the genes for functional studies.

Specific aim 3

Identification of trajectory signatures predictive of comorbidities in infertile men.

A comprehensive database containing clinical parameters, immunological, and senescence variables will be generated. The immunological parameters associated with exhaustion, senescence, and inflammasome activation will be correlated with clinical parameters to select a panel of potential biomarkers/tools for subsequent translational applications. An integrated bioinformatic analysis of single cell RNAseq, transcriptome, and whole genome data will help and confirm to prioritize candidate disease-causing genes. We shall focus on cases of specific transcript expression in seminal fluid and integrate it with data found in whole blood sample. Recent data have reported that the integration of omics approaches including single cell RNAseq, RNA-seq and WGS genome data analysis allow to produce high detection rates compared to the use of a single approach, with higher rates when analyzing the target tissue of disease. We will focus primarily to analyze the interaction between genomics and transcriptomics, which should reveal clonal cell expansion and mutations that lead to differences in gene expression. The most promising variants identified will be further characterized from a functional point of view by performing ad hoc experiments. An in-silico model of the intracellular signaling cascade will also be developed and fine-tuned using 'omics' data obtained from the previous steps along with information from relevant databases of pathways and interaction networks. Further analyses will be conducted on quantitative and qualitative alterations of mRNA, analysis of promoters, enhancers, 5'UTR and 3' UTR. Likewise, a further analysis of publicly available databases that represent a good resource to leverage public expression data from patients for comparison and integration with our results will be also performed. This may increase the significance of our findings. Furthermore, using databases such as GTEx, their similarity to our data can introduce and confirm signals. Clinical data, parameters, and omics variables identified will be further integrated using analyses specific to the type of data and categories to be tested. Correlation strengths of the omics variables will be quantified using parametric and nonparametric methods, and the results will be represented with graphs such as dendrograms and heatmaps. Hierarchical clustering analyses will be performed using specific levels of categories and traits and using distance formulas as appropriate. Multiple test correction will be performed specifically for the set of correlation analyses displayed in each of the heatmaps using, for example, the Benjamini-Hochberg method, and significant correlations (False discovery rate < 5%) will be marked.

Experimental design aim 1

During the grant period, we will enroll 100 idiopathic infertile OAT or iNOA and 100 age-matched fertile men from Milan, and additional 50 infertile and 50 fertile men from Sardinia and Sicily and 25 chest, and pancreas patients from Sardinia and 25 kidney and bladder patients from Sicily. Sample collection: seminal fluid samples will be stored at -80°C until use. Cells will be centrifuged and used for subsequent scRNA sequencing. Whole blood samples from enrolled subjects: an aliquot will be taken from the whole blood and used for extraction of nucleic acids that will be subjected to NGS; the remaining amount will be separated into peripheral blood mononuclear cells and plasma and stored at -80° C until used. Protocols for cryopreservation and thawing methods are still being optimized. Immunophenotyping of peripheral blood T cells: we will define by multicolor flow cytometry the relative frequencies of several effector and regulatory cell populations, using the indicated markers. Functional T cell characterization: we will define the functionality of the T cell compartment in peripheral blood by analyzing the proliferation in response to anti-CD3 mAbs by flow cytometry, and cytokine profile by multiplex bead array. T cell exhaustion characterization: to determine the T cell-related immune signature, scRNAseq and bulk RNAseq



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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

analysis on total T cells isolated from peripheral blood of patients and control will be performed. We will analyze in total 40 subjects (10 infertile OAT, 10 infertile iNOS, 10 fertile controls, and 10 cancer patient control). scRNAseq: single-cell capture protocol starts when cell suspensions will be loaded onto a Chromium Single-Cell Instrument to generate single-cell Gel Bead-in-Emulsions. Libraries will be prepared using the Chromium Single-Cell 3_{v2} Library, producing a full-length barcoded cDNA from poly-adenylated mRNA. An amplification reaction will generate sufficient material to construct a 3' cDNA library. Quantification of the constructed libraries will be evaluated using Qubit dsDNA HS Assay Kit and Bioanalyzer High Sensitivity Kit. Libraries can be sequenced on Illumina instruments, using a 2x100 bp paired-end sequencing protocol. The first steps of the analysis will be represented by alignment, barcode assignment and Unique Molecular Identifiers (UMI) code counting, and subsequently by gene expression quantification. Principal Component Analysis (PCA) and Highly Variable Gene (HVG) identification will be performed to identify cell subpopulations. Genes differently expressed in each sub-population will be analyzed with the aim to identify specific biomarkers to be evaluated to achieve functional significance, effect entity and level of absolute expression. Bulk RNAseq on peripheral blood: RNA libraries will be prepared with Illumina Stranded Total RNA Prep and sequenced in paired-end mode (2x100 bp; with at least 50M reads each) on the Illumina NovaSeq6000. Fastq files will align to the human genome by using STAR. Reads will be trimmed for low-quality ends with TrimGalore and transcript abundance will be estimated with Kallisto. Gene read counts will be calculated with featureCounts. Normalized expression data and differentially expressed (DE) genes will be identified with DeSeq2. If present, fusion transcripts will be identified with FusionCatcher and validated by Sanger sequencing. The transcriptomes will be further analyzed by univariate filtering and supervised multivariate analysis for feature subset selection from the expression data. This will lead to a reduction in the dimensionality of the experimental data sets, which can be further improved by recursive feature elimination. The performance of the classifiers will be evaluated in terms of area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve after leave-one-out or k-fold cross-validation. The resulting signature will be functionally analyzed by ORA and conventional expression-based GSEA.

Experimental design aim 2

Immunophenotyping of myeloid cells in peripheral blood: we will define by multicolor flow cytometry the relative frequencies of conventional and regulatory antigen-presenting cell compartments will be characterized based on the detection of the following cell surface markers: CD11c, CD11b, CD163, BCDA-1, BDCA-2, BCDA-3, CD14, CD16, CD103. Myeloid DC and plasmacytoid DC will be identified as BCDA-1+CD11c+, and CD11c-CD123+BDCA-2+. DC-10 will be assessed as CD14+CD16+CD141+CD163+. HLA-G, ILT4 and costimulatory molecules (CD40, CD80, CD86) will be also investigated. As an internal control, the frequency of CD14^{low}CD16⁺ and CD14⁺CD16⁻ monocytes will be defined.

Inflammasome activation in peripheral blood: to measure caspase-1 activation and inflammasome-related gene expression upon specific stimulation of NLRP3, NLRC4, and inflammasomes we will use a low-volume human whole blood assay (WBA). In brief, total blood will be collected from patients and healthy volunteers. For NLRP3, blood samples will be incubated in a 96-well plate with lipopolysaccharide (LPS) for 5.5 hours on a shaker in a humidified incubator with 37°C, 5% CO₂, and NLRP3 will be activated by 30-min treatment with ATP. AIM2 will be activated by transfection of double-stranded DNA (poly(dA:dT)) in the presence of Lipofectamine 2000 for either 6 h or 24 h. The NLRC4 inflammasome will be stimulated with Salmonella typhimurium for 2 hours at an MOI of 10/leukocyte. At the end of all stimulations, the plates will be centrifuged and the supernatants will be collected for the quantification of IL-1 β /IL-18 by ELISA, cell death by a colorimetric assay measuring lactate dehydrogenase release (Promega), and caspase-1 activation by the Caspase-Glo[®]1 Inflammasome Assay (Promega). Following erythrocyte lysis, total RNA will be purified from the leukocyte pellets, and cDNA will be generated using the Sensiscript RT kit (Qiagen). The expression of CASP1, NLRP3, AIM2, NLRC4, ASC, and IL1B genes will be determined by qRT-PCR. The results will be expressed as mean \pm SD.

Senescence signatures: analysis of senescence markers (CDKN2A/p16, CDKN1A/p21, LMNA/B1/B2, telomere-associated DNA damage foci including, for example, γ H2AX, 53BP1) will be performed. In parallel, mutations in a well-defined set of genes (DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, PPM1D, JAK2, CBL, SF3B1, U2AF1) associated with clonal hematopoiesis in normal aging will be defined in peripheral blood mononuclear cells. From the transcriptional point of view, RNAseq analysis on total PBMC will be performed as described in Aim1.



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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Experimental design aim 3

Starting from integrated bioinformatics analysis of RNAseq of single cells and the bulk transcriptome, we will confirm and prioritize candidate genes causing infertility and focus our attention on specific variants altering transcript expression in seminal fluid compared with data found in peripheral blood. Co-expression network analysis will be used to detect functionally related expression pathways and identify hub genes. The identified genes/variants will contribute to a refined understanding of disease pathophysiology by showing functional roles and convergent expression patterns: genes that are co-expressed, interact, or are regulated by known genes could shed light on convergent or auxiliary functions related to disease risk. We will use in silico network analyses to discover additional risk genes (gene co-expression data, enrichment analysis using protein-protein interaction (PPI) networks) and chromatin and immunoprecipitation assays to evaluate regulatory networks. We will generate a PPI network of proteins involved in infertility using Cytoscape and retrieving protein interaction data from the International Molecular Exchange Consortium (IMEx) database. The PPI network will be generated from genes in the international databases (DECIPHER) to identify potential biological links between specific proteins, in which we have identified variants in our cases and known proteins involved in infertility. This network will include edges describing direct or additional gene-mediated interactions and will be segmented into communities using the GLayer algorithm. Variant-carrying genes from this study will be mapped onto this network and a functional enrichment analysis will be performed on each community by over-representation analysis (ORA) using Gene Ontology and Reactome/Panther/KEGG as pathway databases. The resulting network will be analyzed from a topological point of view to find the most central genes in terms of centrality measures (closeness centrality, betweenness centrality, clustering coefficient). The new candidate genes emerging from this analysis will require further evidence to prove, conclusively, that they contribute to the disease, which will be validated by functional assays (e.g., T cell proliferation and cytokine production profile)

A comprehensive database containing clinical parameters, and immunological and senescence variables will be generated. The immunological and senescent parameters identified as well as the transcriptomic profile identified above will be included and correlated with a comprehensive set of clinical parameters to select a panel of potential biomarkers/tools associated with malignant and non-malignant diseases. The database will contain clinical variables: partner's age; partner's health status; date of birth; race; ethnicity; complete medical history, also including a compilation of the Charlson Comorbidity Index (CCI); history of undescended testis/testes; measured Body Mass Index (BMI); waist circumference; the presence of varicocele; testicular volume; hormonal parameters (at least, total testosterone, FSH, LH, AMH, InhB, prolactin, TSHr, Osteocalcin); genetic profile (e.g., karyotype, Y chromosome microdeletions, CFTR mutations (both for 5×10^6 sperm/ml) according to EAU guidelines on male infertility); semen parameters, according to WHO 2010 standard references.

Picture to support preliminary data

PRELIMINARY DATA SALONIA.pdf

Hypothesis and significance

At present times, up to 60% of infertile men receive a diagnosis during the routine diagnostic work-up. Of them, almost 15% are positive for some known genetic abnormalities (e.g., karyotype abnormalities, Y chromosome microdeletions, or CFTR mutations) (14). Moreover, it has been reported in a 9-year most comprehensive long-term, prospective monocentric study for the causes of male factor infertility that a reduced total sperm counts in 60% of cases (15). Thus, the etiology of male infertility remains unknown in no less than 30% of cases (named idiopathic infertility cases). From the preclinical standpoint, it was reported that infertile men show: i) an immature testis with a somatic environment stuck at puberty, characterized by low testis volume, altered expression of sexual hormones 16 and paternally-imprinted genes (16), along with immature Sertoli and Leydig cells (17); ii) prematurely-aged phenotype of testicular somatic cell populations and misshapen nuclei associated with a mild genetic splice variant of LAMIN A (LMNA) gene unbalancing LMNA isoforms (16); iii) a chronic pro-inflammatory environment, including accumulation of testicular resident cytotoxic T cells, fibrosis of the seminiferous tubules, DNA damage and cytoplasmic localization of HMGB1 in the local somatic cells, and overexpression of the chemokine CCL4 at the system level 16; iv) a testicular microbiome dysbiosis 18, as a further potential association



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-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

with early aging. Overall, testicular somatic cells of infertile men do not mature at puberty and are embedded in a chronic pro-inflammatory environment associated with DNA damage, cellular senescence, and Senescence-Activated Secretory Phenotype (SASP) (16). Compelling evidence indicates that defects in the regulatory arms and/or hyperactivation of the proinflammatory arm of the immune system can be associated with the risk of developing numerous non-oncological and oncological diseases. To the best of our knowledge, little is known about the immunological status of infertile men and its correlation with their poorer overall health status compared to age-matched fertile individuals. The group coordinating the project performed a multi-parameter analysis on immune mediators and immune cell compartments in peripheral blood and semen of severe infertile men patients and age-matched fertile men. Despite the low frequency of T cells, a significantly higher proportion of T cells exhibiting an exhausted phenotype has been found in the peripheral blood of patients with OAT and iNOA compared to T cells of fertile and iNOA men (preliminary data). Notably, dysregulated tolerance, lower frequency of IL-10-regulatory cells, and lower circulating IL-10 were observed in OAT patients (data not shown). Based on these premises and on clinical evidence that male fertility is an early life proxy of male health, the leading hypothesis of the present proposal is that chronic inflammation is the functional link between male infertility and comorbidities. We propose to identify clinical, molecular, and immunological characteristics of a sub-cohort of infertile men suffering from infertility-associated comorbidities. This knowledge will be adopted to develop robust biomarkers of comorbidity prediction and develop effective tailored prevention strategies and measures of comorbidities development and progression.

References

1. Boivin J. Hum Reprod 2007
2. Minhas S. Eur Urol 2021
3. Zegers-Hochschild F. Fertil Steril 2017
4. Choy J.T. & Eisenberg M.L. Fertil Steril 2018
5. Salonia A. Eur Urol 2009
6. Hanson B.M. Fertil Steril 2018
7. Trottmann, M. Eur Urol 2007
8. Jacobsen R. BMJ 2000
9. Walsh T.J. Arch Intern Med 2009
10. Glazer C.H. Hum Reprod 2019
11. Ventimiglia E. Fertil Steril 2015
12. Eisenberg M.L. Fertil Steril 2015
13. Boeri L. Andrology 2022
14. Xavier M.J. Hum Genet 2021
15. Punab M. Hum Reprod 2017
16. Alfano M. Nat Commun 2021

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

We will collect (personal) data during the runtime of the project. Proper data management is of critical importance. Therefore, a Data Protection Officer (DPO) from OSR will be involved throughout the preparation of the documentation, also taking care of the retrieved data, along with ethical aspects, GDPR compliance, and the organization processes. The DPO will guarantee that partners apply the national laws protecting data and the procedure's compliance. For this purpose, specific meetings with the Consortium will be organized at critical points if they occur. All issues related to data management will be considered (Data Types, Formats, Standards and Capture Methods, Ethics and Intellectual Property, Access, Data Sharing and Reuse, Resourcing, Deposit and Long-Term Preservation, Short-Term Storage). OSR will produce General Data Management Plan in Month 6, describing all data management principles and processes in details. Moreover, each partner will have to sign a processing data agreement. The GDMP will also cover the Data Management aspects related to Personal Data collection and Research Data. How this will be organized will be discussed and decided



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

by all the partners during the design of the GDMP. The final solution will be taken based on being compliant with the GDPR and privacy-by-design foundational principles.

Statistic plan

Statistical analysis to establish the statistical power based on sample size, effect size and statistical significance required has been performed. Considering that the project will involve continuous phenotypes, we applied a sensitivity test based on a t-test and normal distribution to compute the effect size we could obtain at a statistical significance level (p-value), a predefined statistical power and the expected available sample size. We used G-power version 3.1, a tool to compute statistical power analyses for many different tests. Considering our bulk RNAseq data to reach a statistical significance of p-value < 0.001 and a discovery power of 0.8, we will expect to see differences between cases and matched controls influencing our phenotype with an effect size of 0.29. At a more stringent p-value < 0.0001, we will have a power of 0.8 to observe an effect size of 0.34 that allow even small effects on the phenotype to be identified. We can also identify variables with less biological effect by reducing the power. In addition, a priori t-test was carried out to compute sample size given p-value, power and effect size. In this case, we estimated the sample size over a range of effect sizes (0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 2.0, 2.5, 3.0) to calculate how many samples are needed to reach a certain significance. Moreover, we expect to obtain higher discovery power than our estimates, considering the data from single-cell RNAseq analysis on 40 samples, that allow us to dissect cellular heterogeneity by identifying subpopulations in detail. Deconvolution analyses on bulk RNA seq data, on these same samples, will allow an initial comparison/validation of the characteristics of the populations (heterogeneity, abundance, etc.) that can be extended on the large sample data (350 samples). Specific bioinformatics analyses (GSEA, WGCNA) will lead to the identification of molecular pathways and interaction networks whose alteration leads to the clinical-pathological phenotype. All these integrated approaches will allow us to reach a higher level of resolution.

Statistical analysis

Correlation of the immunological parameters with disease outcomes will be performed with Classification and Regression Tree (CART) procedures (binary recursive partitioning that allows merging data of mixed nature, continuous and categorical, in a multivariate framework). Mann-Whitney test will be used to determine the statistical significance of the data. Statistical calculations will be performed with GraphPad Prism Software. For the analysis of RNA sequencing data, several differential analysis methods are available by which transcriptomes will be analyzed in detail by univariate filtering and supervised multivariate analysis for feature subset selection from the expression data. The dimensionality reduction of the experimental data sets can thus be further improved by recursive feature elimination. The performance of the classifiers will be evaluated in terms of area under the ROC curve after leave-one-out or k-fold cross-validation. The resulting signature will be functionally analyzed by ORA and conventional expression-based GSEA. Firstly, quantitative variables will be described by median and interquartile range (IQR) to consider possible non-normal distribution of variables, whereas absolute and relative percentages will be used for qualitative variables. Mann-Whitney test will be used to estimate the difference between the median. Spearman's correlations between fertile and infertile men with expression levels will be computed. After evaluating quantitative transcriptomic variables which follow a Gaussian distribution using the Shapiro-Wilk and the Kolmogorov-Smirnov test, a t-test will be used to estimate the difference in the means between infertile patients (OAT and iNOS) and fertile controls. Linear and/or logistic regression analysis, when appropriate, will be performed to evaluate the association between cell counts, DEG expression, pathological phenotype subtypes, clinic-pathological features, and molecular variables. Statistical differences for qualitative variables will be evaluated using Chi2 or Fisher's exact tests, when appropriate. All these statistical analyses will be carried out using R software. Additionally, we want to apply bulk RNASeq deconvolution to our cohort to identify cell-specific expression profiles and compare them with scRNAseq data. Since 2015, several methods have been developed to apply Pseudotime (PT) approaches to single-cell sequencing data, and recently some of them have been refined specifically for bulk RNA-seq data. Cell deconvolution and pathway analysis will be used to find cell-specific molecular pathways. Our goal is to confirm the ability of the deconvolution approach to detect undetectable molecular processes using the entire list of differentially expressed genes, highlighting a clear contribution of cell-specific genes. We will generate PT trajectories on patients using the phenoPath model, identifying



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

genes whose expression is significantly linearly correlated with the trajectory. The co-expression network will be computed with WGCNA on variance stabilized levels obtained with DESeq2. WGCNA modules will be correlated with the sample groups to identify co-expression modules related to disease status. Profiler will be used to determine whether gene modules are enriched for biological functions or pathways.

Timing of analysis data

We plan to enroll patients from OSR starting from month 0, while from OU3 and OU4 starting from month 6. Enrollment will last till month 18.

5.6 Expected outcomes

Infertility per se is now considered not only an epiphenomenon of diseases but a disease, with relevant clinical implications and health outcomes (3,5). In the last few years, it has become evident that infertile men are less healthy than age-matched fertile men (6). In this context, associations have been described between infertility and non-malignant and malignant diseases. Given the existing lack of research on the immunological as well as unhealthy aging status over men's fertility potential, we will further investigate the molecular causes of idiopathic male infertility and the pathophysiological mechanisms behind the higher burden of clinically relevant comorbidities observed in infertile men we will address a clinically relevant question and will deliver for the first-time information to define infertile men at actual risk of developing non-malignant and malignant comorbidities. According to the almost endemic dramatic prevalence of infertility, this is an unparalleled opportunity to identify the etiologies of chronic disease in these men and develop tailored health prevention strategies with a significant rebound toward the national health systems.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The rationale for this proposal is based on robust preliminary data and the application of innovative technologies that will produce reliable results that will advance basic biomedical research and create new precision medicine techniques. The novelty of the proposed studies makes it difficult to predict the specific impact of each aspect of the project. External factors that could influence activities and goals include, for example, the number of patients enrolled, clinical characteristics, and identification of cell subtypes, although preliminary data support our estimates. Our own risk analysis, however, identified some important points and their possible solution.

To limit potential biases associated with causal heterogeneity of infertile men will be included in the study, if they are aged 18-50 years, white Caucasians, have a diagnosis of primary couples' infertility, with pure male infertility, have complete clinical data available at time of inclusion, have given informed consent to use their clinical data and pathological specimen for further studies.

The main limitation of this proposal is the volume of seminal fluids collected, and the number of CD45+ hematopoietic cells that can be retrieved. According to preliminary data, we will perform transcriptomic analysis when the total number of CD45+ cells will be >5000. In the case of fertile men in case the number of CD45+ cells will be <5000 we will pool different donors. Our preliminary data support the good success and replicability of our experiments even with lower numbers, but it will be important to maintain uniformity and normalization of the data by additional quality analysis. Bioinformatic analyses will still be able to point out potential biases.

For the measurement of inflammasome activation, the following potential risks have been identified and possible solutions proposed as follows: i) availability of patients' blood: increase blood volume. ii) suboptimal inflammasome activation: perform the WBA with more blood volume/cell number and test higher concentrations of inflammasome stimuli; iii) problems in data harmonization across different batches: process blood in larger batches from multiple patients and include the same reference samples in each batch.

5.8 Significance and Innovation

The project will address the relationship between male infertility and potential further comorbidities. It is known that



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

inflammation induces molecular phenotypes of premature aging, thus implying that testicular inflammation associated with infertility status could promote inflammation and premature tissue aging in peripheral organs. The project is based on the unique combination of preclinical and clinical data showing a chronic pro-inflammatory environment both in the testis and at the systemic level, along with an exhaustion profile within the immune compartment, and the onset of age-related comorbidities in infertile men. The project advances beyond the state of the art, being able for the first time to refute or confirm the leading hypothesis the high burden of comorbidities in infertile men is associated with chronic inflammation and early senescence. Results will allow developing tailored and cost-effective preventive strategies in this increasingly large subset of population.

5.9 Bibliography

1. Boivin J. Hum Reprod 2007
2. Minhas S. Eur Urol 2021
3. Zegers-Hochschild F. Fertil Steril 2017
4. Choy J.T. & Eisenberg M.L. Fertil Steril 2018
5. Salonia A. Eur Urol 2009
6. Hanson B.M. Fertil Steril 2018
7. Trottmann, M. Eur Urol 2007
8. Jacobsen R. BMJ 2000
9. Walsh T.J. Arch Intern Med 2009
10. Glazer C.H. Hum Reprod 2019
11. Ventimiglia E. Fertil Steril 2015
12. Eisenberg M.L. Fertil Steril 2015
13. Boeri L. Andrology 2022
14. Xavier M.J. Hum Genet 2021
15. Punab M. Hum Reprod 2017
16. Alfano M. Nat Commun 2021
17. Houston, B.J. Hum Reprod Update 2021.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

The final goal of the proposal is to identify immune and senescence biomarkers for tailoring personalized prevention strategies of comorbidities in infertile men. The immune and senescence characterization of cells in peripheral blood and seminal fluid of males with infertility (OAT and iNOA) and controls will cover the entire grant period. Identification of the predictive biomarkers/signatures will be performed in the second grant period (18-24 months).

- D1) To define T cell exhaustion in PB of infertile men;
- D2) To characterize the inflammasome status in monocytes of infertile men;
- D3) To define at single cell levels the signature of immune cells in seminal fluid of infertile men;
- D4) To identify potential prognostic biomarkers/signatures of T cell exhaustion and senescence in infertile men.

Milestones 12 month

- M1. General Data Management Plan completed and approved by participants (month 6)
- M2. To set up a database including clinical immunological, senescence and transcriptional parameters (month 6).
- M3. Testing the WBA for inflammasome activation in a cohort of healthy volunteers (month 6)
- M4. Enrollment of 30% half of the patients and controls (month 12)
- M5. Immunophenotyping of seminal fluid cells in 30% of patients and controls (month 12)
- M6. Inflammasome activation in 30% of patients and controls (month 12)
- M7. scRNA and Bulk RNASeq sequencing of T cells in 20 patients and 20 controls (month 12)



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

M8. Quality control and Bioinformatic analysis (month 12)

Milestones 24 month

M9. Complete the enrollment of the patients and controls (month 20)

M10. Complete immunophenotyping of peripheral blood cells and seminal fluids of infertile men (month 21)

M11. Complete WBA for inflammasome activation in enrolled patients (month 21)

M12. To complete bioinformatic analysis (month 22)

M13. Integration of omics approaches (month 24)

Gantt chart

Gantt chart_PNRR_SALONIA.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

UO1. OSR units are San Raffaele Urological Research Institute (URI) and SR-Tiget institute. URI consists of more than 500m2, Dr. Gregori's and Dr. Mortellaro's laboratory at SR-TIGET consists of more than 70m2 and 40m2 fully equipped with instrumentation for preclinical and clinical research. SR-TIGET laboratories are equipped with instruments for cellular and molecular biology studies; automated sequencing device, Real Time PCRs, ELISA and ELISPOT readers, a MAGPIX system (BioRad) for magnetic bead multi-analytes, and AutoMacs. Access to the Core facilities of OSR: Flow cytometry Resource, Advanced Cytometry Technical Applications Laboratory (FRACTAL) UO2. IRGB CNR site covers an area of 1000m2 and is staffed by about 50 personnel. It includes laboratories well equipped to perform molecular biology, genomics and proteomics studies, cell culture rooms, rooms for storage and cryopreservation of biological samples. The IRGB has a data-intensive computational infrastructure that provides specialized capabilities to track data and the origin of biological data, managing complex analysis workflows and results. In addition, the IRGB has access to the University Service Center for Research (CeSAR), located in the University Campus, which houses equipment of the highest technological level.

UO3. UOC General Surgery 2 and SSD Thoracic Surgery consists of more than 1500m2 equipped with instrumentation for preclinical and clinical hospitalization. It features: 5 surgeries (30m2 each), 3 operating room (40m2 each) equipped with 1 Da Vinci Xi robot, 3 endoscopy columns. UO4. Urologic unit of Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino is staffed by urologists, residents in urology, a PhD student and a data manager. The unit is equipped with all instruments and technologies (included Xi Da Vinci robot) for the management of uro-oncologic tumors and male infertile patients. It includes several laboratories well equipped to perform molecular, biology, genomics and proteomics analyses.

Subcontract

Based on the number of patients, the number of sc and bulk RNAseq s to be performed the instrument currently on the market that allows a better ratio of data quantity/quality at a lower cost is the NovaSeq 6000 system, which cost for maintenance about € 1,100,000/year. The preparation of the sample, libraries, and quality checks will be done in house. The raw data will be transferred to our servers and bioinformatics analysis will be done by the research group.

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

This proposal foresees a joint effort of collaborating units, whose complementary expertise will be essential for achieving the expected results. The Coordinating unit is a worldwide leader group in demographic and comorbidities studies of infertile men and has performed pioneer works in revealing that infertile men are less healthy than age-comparable fertile male. Moreover, UO1 recently characterized testicular extracellular matrix and microbiome in iNOA patients, which is known to be linked to a worse overall prognosis. Dr. Gregori and primary collaborators in UO1 (Dr. Mortellaro, Dr. Iaia, and Dr. Locatelli) have long expertise in human adaptive immune responses, tolerance, inflammasome and in cellular and molecular mechanisms involved in male infertility. Dr. Gregori and Dr. Mortellaro have been involved in studying the association of dysregulated immune response and activation of inflammasome with pathological conditions such as



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

autoimmune and autoinflammatory diseases and overall in chronic inflammation. The immunological analysis will be performed by Dr. Iaia under the supervision of Dr. Gregori and Dr. Mortellaro, and the identification of biomarkers of senescence will be carried out by Dr. Locatelli under the supervision of Prof. Salonia. The unique opportunity to investigate immunological and inflammatory traits in infertile men in Sardinia and Sicily will be possible thanks to the collaboration with Dr. Ginesu and Dr. Tedde (UO3), and Prof. Ficarra (UO4), thus promoting a better definition of inflammation associated to infertility. Moreover, the long lasting expertise of Dr. Ginesu and Prof. Ficarra in studying patients affected by kidney, bladder, chest, and pancreas cancer, will support the validation and the subsequent selection of the most suitable signature to identify and monitor infertile men at higher risk of developing comorbidities. The main activities of UO2 will be the bioinformatics analysis of data from single cell experiments both from semen and peripheral blood along with the analysis of total RNAseq and WGS data that will be analyzed separately and jointly through standardized pipelines and workflows and software optimized by the research group. Methodologies for preparing and analyzing libraries for RNASeq experiments on very small amounts of biological material, that could result from the separation of subpopulations, has already been implemented and optimized on various cell subtypes for several hundred individuals for various projects at the institute. UO2 now have decades of experience in both laboratory methodologies and protocol and pipeline development for NGS data analysis, having participated extensively in their development within international consortia and/or world-leading research groups in these topics. Dr. Angius will supervise the bioinformatic teams comprised by Dr. Onano, who will perform both wet and computational analysis in UO1, Dr. Rallo, who will perform computational analysis and Dr. Pavia, who will generate the database and perform unsupervised analysis of immunological parameters. The research team covers all the expertise and technical know-how required for the fulfilment of this project: isolation and manipulation of immune cells, handling of samples with limited number of cells, immunological functional assays, innovative bioinformatic approaches for transcriptional profiles, and multi-omics results together with clinical expertise in male infertility and cancer patients.

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

What is already known about this topic?

Clinical data showed that primary infertile men are less healthy than fertile men (1), and the coexistence of specific diseases and sperm alterations may lead to a decreased lifespan and development of specific comorbidities. However, the identification of effective risk predictors for health status worsening in infertile men is not yet possible. Finding biomarkers, which may help and personalize preventive strategies for those infertile men who are at higher risk of developing chronic diseases, emerged to be clinically relevant. Based on published and preliminary data in infertile men, a dysfunctional spermatogenesis causes a general stress scenario, leading to local and systemic inflammation promoting early-onset age-related comorbidities(2), such as neoplastic, dysmetabolic, cardiovascular, and neurodegenerative diseases, with all possible subsequent long-term sequelae. Ref: 1. Boeri L. *Andrology* 2022. 2. Alfano M, *Nat Commun* 2021

Details on what is already known about this topic

It has become evident that infertile men are less healthy than age-matched fertile men (5,13). Despite several epidemiological studies, the pathogenetic link between infertility and male health status is still unclear. A recent study led by the coordination team revealed that at least 10% of infertile men are at high risk for premature development of comorbidities. Infertile men show: i) an immature testis along with immature Sertoli (16) and Leydig cells (17). ii) prematurely aged phenotype of testicular somatic cell populations (16). iii) a chronic pro-inflammatory environment includes the accumulation of testicular resident cytotoxic T cells, fibrosis of the seminiferous tubules, DNA damage and of CCL4 at the system level (16).

What this research adds?

This project will help to explain the pathobiology behind the observed lower overall health status of infertile men based on cohorts of infertile men for easily retrievable clinical data, along with chronic inflammation and early unhealthy ageing parameters. Given the lack of knowledge on these parameters over men's fertility potential, we will investigate the molecular causes of male infertility and the pathophysiological mechanisms behind the higher burden of comorbidities. We



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

shall address a clinically relevant question, while delivering for the first-time information to define infertile men at actual risk of developing non-malignant and malignant comorbidities. According to the almost endemic dramatic prevalence of infertility, this is an unparalleled opportunity to identify the etiologies of chronic disease in these men and develop tailored health prevention strategies, with a significant rebound toward the national health systems.

Details on what this research adds

The project will address a clinically relevant question and will deliver for the first-time information to better investigate idiopathic and unplaced infertility cases, along with the definition of the subset of infertile men at actual risk of developing non-malignant and malignant comorbidities. According to the almost endemic dramatic prevalence of infertility, this is an unparalleled opportunity to identify the aetiologies of chronic disease in these men and develop tailored health prevention strategies with a significant rebound toward the national health systems.

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

We will leverage further development of effective strategies of patients monitoring and personalized treatments to prevent chronic comorbidities in infertile men. Addressing infertility has also several important social implications. Indeed, individuals and couples have the right to decide number and timing of their children, and infertility can negate the realisation of these human rights. The proposed project long-sought in-depth research on male infertility will provide results that will ultimately help equalize the treatment burden to improve treatment options, enable natural conception, and decrease infertility related morbidity in men. Therefore, results will have a huge sociodemographic impact in terms of both personalized- and community-medicine, with a significant rebound toward the national health systems.

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

Being a consortium of experts on male infertility, genetics, and bio-pathological mechanisms of diseases, our project will aim to effectively investigate the cause of early development of comorbidities; thereof, findings will be potentially used to identify patients at risk to develop comorbidities, together with senescence/chronic inflammatory markers, with a huge sociodemographic repercussion in terms of personalized and community-medicine via the national health systems. Health researchers and clinicians will have access to new markers for early detection and prevention of comorbidities, but also with scientific tools, to evaluate the links and assess the risk of developing comorbidities. Moreover, the promotion of real-world use cases will allow and present its scientific outputs to policymakers (e.g., National Health Systems) and the public via use cases to increase realism when communicating science.



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia 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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	380.000,00	0,00	380.000,00	38,00
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	482.320,00	0,00	482.320,00	48,23
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	9.000,00	0,00	9.000,00	0,90
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	29.680,00	0,00	29.680,00	2,97
8 Publication Costs	9.630,00	0,00	9.630,00	0,96
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads *	69.370,00	0,00	69.370,00	6,94
11 Coordination Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
Total	1.000.000,00	0,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

N/A

Budget Justification	
1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	Salary for one Bioinformatician for 2 years, and for one data manager for 2 years UO1; Salary for one Bioinformatician for 2 years OU2; Salary for one clinician research fellow for 2 years OU3, Salary for one clinician research fellow for 2 years OU4
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

3b Supplies	Monoclonal antibodies for immunomonitoring, and for detecting cytokines by ELISA and by multi beads arrays, Culture medium for T cell cultures, human serum, Plastic ware, Reagent for total and scRNAseq, costs for sample shipping to the collaborating units
3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	Costs for runs and NGS data generation
5 Patient Costs	N/A
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Travels cost for the personnel involved in the research project for kick of and final meetings
8 Publication Costs	Publication costs of manuscript related to the project
9 Dissemination	N/A
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	Cost for kick of and final meetings, preparation of the protocol for the collection of patients, material for the projects



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

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

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	140.000,00	0,00	140.000,00	33,02
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	224.320,00	0,00	224.320,00	52,91
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	5.000,00	0,00	5.000,00	1,18
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,18
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	29.680,00	0,00	29.680,00	7,00
11 Coordination Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	4,72
Total	424.000,00	0,00	424.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Budget Justification

1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	Salary for one Bioinformatician for 2 years and for one data manager for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A
3b Supplies	Monoclonal antibodies for immunomonitoring, and for detecting cytokines by ELISA and by multi beads arrays, Culture medium for T cell cultures, human serum, Plastic ware
3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	N/A
5 Patient Costs	N/A
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Travels cost for the personnel involved in the research project for kick of and final meetings
8 Publication Costs	Publication costs of manuscript related to the project
9 Dissemination	N/A
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	Costs for kick off and final meetings, preparation of the protocol for the collection of patients, material for the projects



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-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Proposed total budget UO2 Institution: Institute of Biomedical and Genetic Research (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	26,67
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	178.000,00	0,00	178.000,00	59,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	9.000,00	0,00	9.000,00	3,00
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	8.000,00	0,00	8.000,00	2,67
8 Publication Costs	4.630,00	0,00	4.630,00	1,54
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	20.370,00	0,00	20.370,00	6,79
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	300.000,00	0,00	300.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Budget Justification

1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	Salary for one Bioinformatician for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A
3b Supplies	Total RNASeq reagents for libraries and data generation, single cell reagents for capture and NGS data generation, reagents for storing and/or processing of biological samples for several DNA applications, Plastic ware
3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	Costs for runs and NGS data generation
5 Patient Costs	N/A
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Travels cost for the personnel involved in the research project for kick of and final meetings
8 Publication Costs	Publication costs of manuscript related to the project
9 Dissemination	N/A
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	N/A



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Proposed total budget UO3 Institution: Università Degli Studi di Sassari (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	57,97
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	40.000,00	0,00	40.000,00	28,99
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	8.340,00	0,00	8.340,00	6,04
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	9.660,00	0,00	9.660,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	138.000,00	0,00	138.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU**

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Budget Justification	
1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	Salary for one clinician research fellow for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A
3b Supplies	Sample collection and biobanking, Reagents for storing and/or processing of biological samples for several DNA applications, Plastic ware, costs for sample shipping to the collaborating units
3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	N/A
5 Patient Costs	N/A
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Travels cost for the personnel involved in the research project for kick of and final meetings
8 Publication Costs	N/A
9 Dissemination	N/A
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	N/A



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Proposed total budget UO4 Institution: Università degli Studi di Messina (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	57,97
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	40.000,00	0,00	40.000,00	28,99
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	8.340,00	0,00	8.340,00	6,04
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	9.660,00	0,00	9.660,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	138.000,00	0,00	138.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano	Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Budget Justification

1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	Salary for one clinician research fellow for 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A
3b Supplies	Sample collection and biobanking, Reagents for processing of biological samples, Plastic ware, costs for sample shipping to the collaborating units
3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	N/A
5 Patient Costs	N/A
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Travels cost for the personnel involved in the research project for kick of and final meetings
8 Publication Costs	N/A
9 Dissemination	N/A
10 Overheads	7%
11 Coordination Costs	N/A



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Principal Investigator Data

Cognome: Salonia

Nome: Andrea

Genere: M

Codice fiscale: SLNNDR71E06C933Z

Documento: Carta d'identità, Numero: AX4619293

Data di nascita: 06/05/1971

Luogo di nascita: Como

Provincia di nascita: CO

Indirizzo lavorativo: Via Olgettina 60

Città: Milano

CAP: 20132

Provincia: MI

Email: saloniaandrea@yahoo.com

Altra email: salonia.andrea@hsr.it

Telefono: +393355344263

Altro telefono: 0226437286

Qualifica: Professore Ordinario

Struttura: Divisione Oncologia Sperimentale

Istituzione: IRCCS Ospedale San Raffaele

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No

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

Nome istituzione SSN: IRCCS Ospedale San Raffaele

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

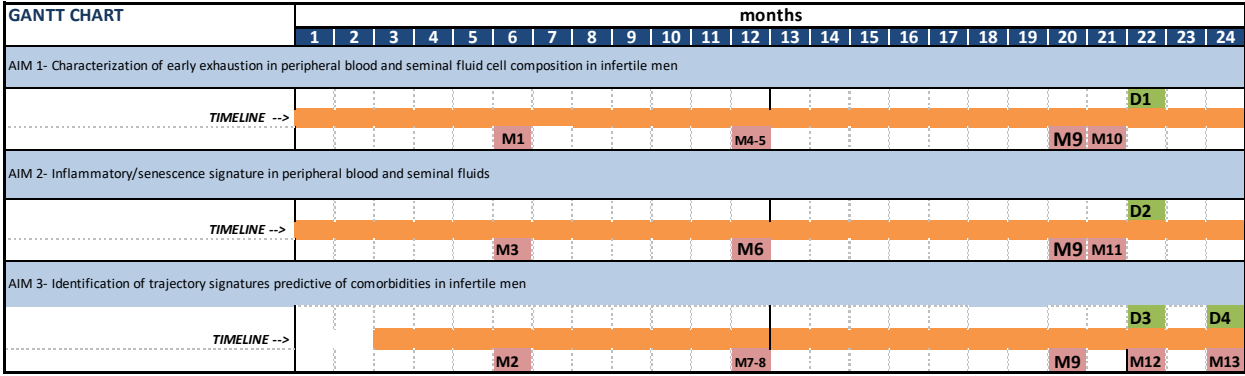
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375994

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

Applicant Institution: Ospedale San Raffaele - Milano

Applicant/PI Coordinator: Salonia Andrea

Project validation result



Legenda
 Deliverables = D1, D2, etc
 Milestones = M1, M2, etc

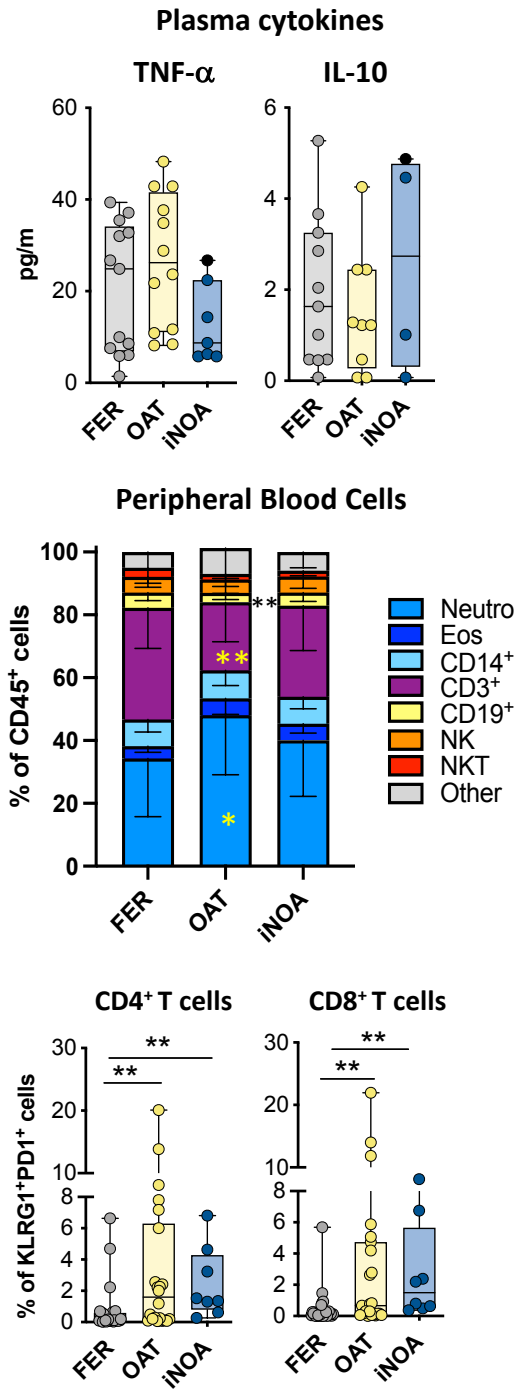
Comorbidity	N	%*
Cancer	29	3.2
Testis	9	1.0
Lymphoma/leukaemia	5	0.6
Skin melanoma	3	0.3
Prostate	2	0.2
Kidney	2	0.2
Thyroid	2	0.2
Colorectal	2	0.2
HCC	1	0.1
Bladder	1	0.1
Pituitary	1	0.1
Skin	1	0.1
Myocardial Infarction	16	1.8
Diabetes	13	1.5
Diabetes complications	6	0.7
Liver diseases	6	0.7
Cerebrovascular diseases	5	0.6
Renal diseases	4	0.4
Peripheral vascular diseases	4	0.4
Connective tissue disorders	3	0.3
Peptic ulcer	2	0.2

Abbreviation: HCC, hepatocellular carcinoma.

*Proportion calculated on the whole population.

Table 1 – Comorbidities observed at 10 year from infertility diagnosis. List of comorbidities observed in 85 out of 899 men analysed (Boeri et al, Andrology 2021).

A. Periphery



B. Testis

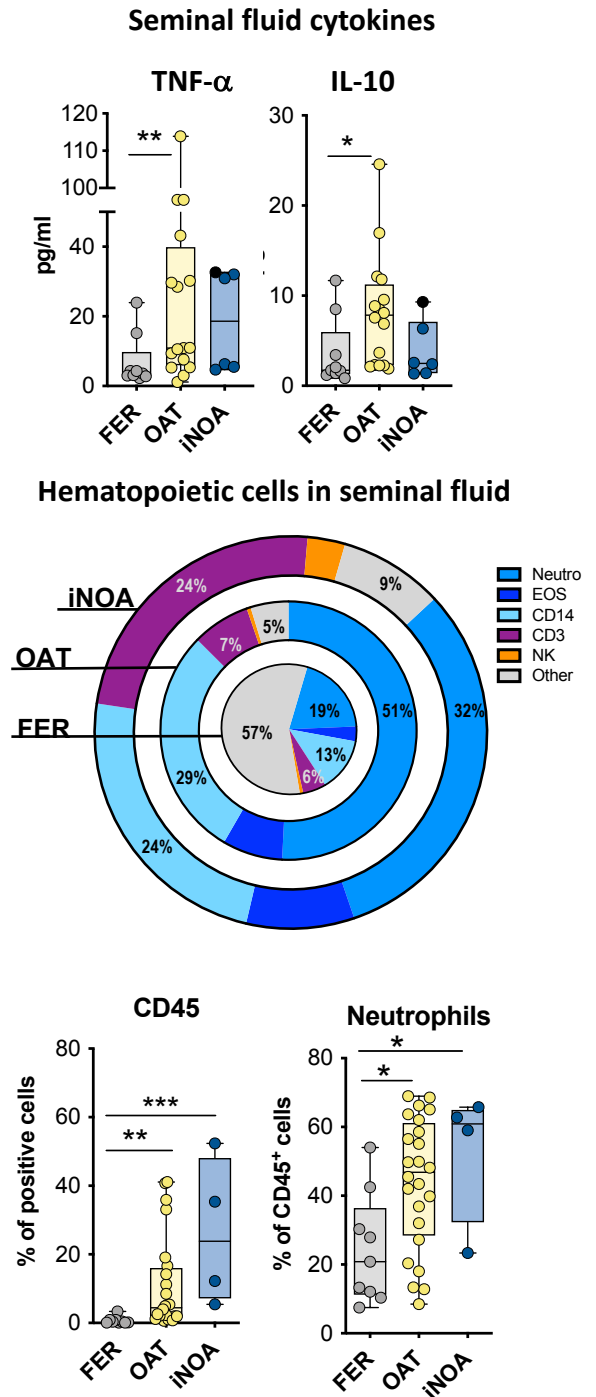


Figure 2 - Dysregulated immune status and proinflammatory signature in infertile men. Levels of cytokines and the proportion of the indicated subclasses of subclasses of lymphoid and myeloid cells were analysed in peripheral blood and seminal fluids of oligo-astheno-teratozoospermic (OAT) infertile men compared to idiopathic non-obstructive azoospermia (iNOA) and age matched fertile men (FER:). A. Serum levels of TNF- α and IL-10, frequency of the neutrophils, eosinophils, CD14 monocytes, CD3 T cells, CD19 B cells, NK and NKT cells indicated cell type and of CD4⁺ and CD8⁺ T cells co-expressing the exhausted markers KLRG1 and PD1 are presented. B. Levels of TNF- α and IL-10, frequency of hematopoietic (CD45⁺) cells, the proportion of the neutrophils, eosinophils, CD14 monocytes, CD3 T, and NK cells and of neutrophils within the CD45⁺ cells in the seminal fluids of fertile men and OAT and iNOA patients are shown. Dots represent single donors, and boxes and whiskers. Statistical analysis was performed using Kruskal-Wallis test. P<0.05 was considered significant. *p <0.05, **p <0.01.

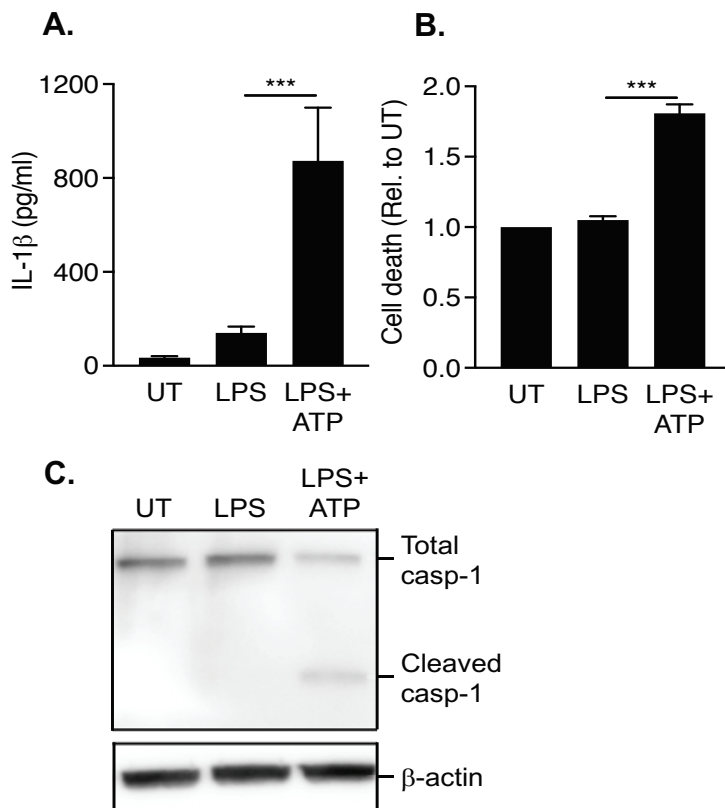


Figure 3. Activation of inflammasome pathway in human macrophages. Human macrophages were stimulated with lipopolysaccharide alone or in combination with ATP used to activate the NLRP3 inflammasome. IL-1 β release (A), cell death (B), and caspase-1 processing were measured after 4 hours.

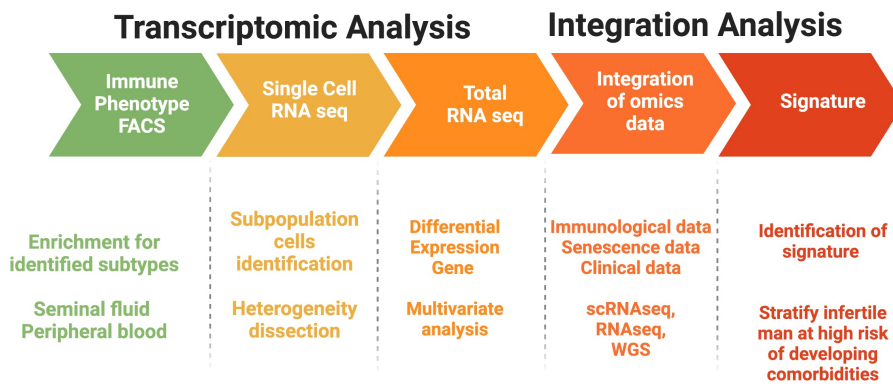


Figure 4. Steps for the identification of signature for stratify infertile men at risk of develop comorbidities.