

DECRETO NR. 126

del 15/11/2024

OGGETTO: PROGETTO "Subpopulation heterogeneity and Microenvironmental Engagement as predictors for Treatment Resistance in Lymphoma" ACRONIMO Symmetry (ERAPERMED2021-330), CUP B45F21002460002 - EROGAZIONE IN FAVORE DELLA FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI.

*L'atto si compone di 16 pagine
di cui 11 pagine di allegati*

IL DIRETTORE GENERALE DELLA FONDAZIONE REGIONALE PER LA RICERCA BIOMEDICA

PREMESSO CHE:

- la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (di seguito "Beneficiario"), Partner nr. 3 del progetto transnazionale dal titolo "Subpopulation heterogeneity and Microenvironmental Engagement as predictors for Treatment Resistance in Lymphoma", Acronimo Symmetry (ERAPERMED2021-330), Responsabile scientifico Dr. Sabina Sangaletti, è risultato tra i progetti ammessi a finanziamento in risposta al programma europeo ERA Permed, Bando JTC 2021 per un importo complessivo assegnato pari a € 420.000,00;
- il Beneficiario ha inviato a FRRB, a mezzo PEC, in data 22.12.2021 (Prot. nr. 20210343E), la "Dichiarazione di svolgimento di attività non economica ai sensi delle norme in materia di aiuti di Stato" e la "Dichiarazione di accettazione del contributo";

CONSIDERATO CHE:

- il progetto Acronimo Symmetry (ERAPERMED2019-281) ha avuto avvio in data 01.05.2022 per una durata di 36 mesi, come comunicato dal Responsabile Scientifico con PEC del 22.12.2021 (Prot. nr. 20210342E) e riportato nella Convenzione stipulata tra FRRB e la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori;
- ai sensi dell'art. 8.1 (Erogazione del contributo) della Convenzione sopracitata, l'erogazione al Beneficiario sarà effettuata da FRRB secondo le seguenti modalità:
 - *"due tranches successive entro 60 giorni dalla presentazione della prima e della seconda rendicontazione annuale, previa accettazione della documentazione ricevuta da parte di FRRB. L'importo del contributo sarà calcolato in base ai costi eleggibili effettivamente rendicontati da ciascun Beneficiario."*;

DATO ATTO CHE:

- FRRB ha erogato con Decreto del Direttore Generale nr. 18 del 05.05.2022 la quota di anticipo pari al 30 % del contributo totale assegnato al Partner nr. 3, per un importo pari a € 126.000,00;
- al termine della prima annualità il Beneficiario ha inviato un rendiconto per un

importo inferiore a quanto corrisposto a titolo di anticipo e, pertanto, FRRB non ha effettuato alcuna erogazione;

- in data 28.06.2024, è pervenuta dal Beneficiario (PEC Prot. nr. 20240224E) la documentazione economica relativa al secondo anno di attività – periodo 01.05.2023 - 30.04.2024 – del progetto Acronimo Symmetry;
- in data 07.11.2024, FRRB ha comunicato al Beneficiario (PEC Prot. nr. 20240398U) l'esito positivo dell'istruttoria di verifica della rendicontazione economica richiedendo, al contempo, l'invio della richiesta di erogazione;

PRESO ATTO che il Responsabile dell'Area Amministrativa, Dr. Marco Trincavelli, ha verificato che lo stanziamento di € 21.094,25 è finanziariamente sostenibile al capitolo di spesa 20.15.5031, rientrante nei bandi previsti nel Piano di Azione FRRB relativo all'esercizio 2020, approvato da Regione Lombardia con DGR n. XI/3476 del 05/08/2020 e incassato da FRRB in data 09/11/2020;

VERIFICATA: la regolarità contributiva dell'ente assegnatario del contributo – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori – tramite acquisizione d'ufficio del DURC da parte di FRRB (Allegato 4);

RICHIAMATI:

- la DGR nr. IX/2401 del 26.10.2011 con la quale Regione Lombardia ha costituito la "Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica" (di seguito "FRRB"), il cui scopo statutario è quello di promuovere la ricerca scientifica e sanitaria nel settore delle Scienze della Vita;
- la DGR n. XI/3476 del 05.08.2020 con la quale è stato approvato il Piano d'Azione 2020 che prevede, al suo interno, l'allocazione fino ad un massimo di € 1.500.000,00 per la partecipazione di FRRB al bando internazionale ERA PerMed Joint Transnational Call (JTC) 2021;
- la DGR n. XI/5786 del 21.12.2021 con la quale è stato approvato il nuovo Statuto di FRRB;
- la DGR n. XII/1670 del 28.12.2023 con la quale è stato approvato lo schema di Accordo di collaborazione tra FRRB e Regione Lombardia;

VISTI:

- il Regolamento (UE) nr. 1291/2013 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'11.12.2013 che istituisce il Programma Quadro di Ricerca e Innovazione (2014-2020) "Horizon 2020" quale strumento di finanziamento della ricerca scientifica e dell'innovazione per progetti di ricerca o azioni volte all'innovazione scientifica e tecnologica che portino un significativo impatto sulla vita dei cittadini europei;
- il Grant Agreement nr. 779282 firmato il 21.11.2017 tra la Commissione Europea ed un partenariato internazionale coordinato dall'Istituto de Salud Carlos III e composto da un totale di 32 enti, tra cui FRRB, provenienti da 23 paesi con il quale è stato approvato il progetto "ERA-Net Cofund in Personalised Medicine — ERA PerMed";
- la scheda di rendicontazione economica (*Financial report*) contenente il dettaglio dei costi sostenuti dal Beneficiario nel corso del secondo anno di attività pari € 118.034,23 (*Reporting period 01/05/2023 – 30/04/2024*) (Allegato 1);
- la richiesta di erogazione pervenuta in data 12.11.2024 (PEC Prot. nr. 20240396E) per un importo complessivo pari a € 21.094,25 (Allegato 2), corrispondente alla differenza tra i costi totali ritenuti eleggibili da FRRB a conclusione dei due anni di attività (€ 147.094,25) e la quota di anticipo già erogata;
- il Codice Unico di Progetto (CUP) B45F21002460002, generato dal Beneficiario in fase di avvio del progetto;
- il report scientifico annuale inviato dal Coordinatore del partenariato transnazionale al Segretariato della call ERA Permed JTC 2021 (Allegato 3);

DECRETA

per i motivi espressi in premessa, parte integrante del presente provvedimento

- di autorizzare l'erogazione in favore della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, con sede legale in Milano, via Venezia nr. 1, di una rata di pagamento pari a € 21.094,25, corrispondente alla differenza tra i costi ritenuti eleggibili a conclusione dei due anni di attività in relazione al progetto e la quota di anticipo, già erogata, pari al 30% del contributo totale assegnato;

- di provvedere alla pubblicazione del presente Decreto sul sito web di FRRB, a cura del Responsabile del procedimento amministrativo ai sensi della Legge 241/1990, Dott.ssa Giulia Maria Rossignolo.

IL DIRETTORE GENERALE
Veronica Comi

Veronica
Comi
15.11.2024
17:52:30
GMT+02:00



COST STATEMENT

Rev.0 del 31/10/2022

EU PROJECT (please select)

JTC 2021

PROJECT ID 330

PROJECT TITLE AND ACRONYM Subpopulation heterogeneity and Microenvironmental Engagement as predictors for Treatment Resistance in Lymphoma - SYMMETRY

LOMBARDY BENEFICIARY FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI

NAME OF PRINCIPAL INVESTIGATOR Sabina Sangaletti

CUP NUMBER B45F21002460002

REPORTING PERIOD (FROM-TO) 01-05-23 / 30-04-2024 YEAR (please select)

IS VAT RECOVERABLE? (YES/NO)

COST CATEGORIES	TOTAL BUDGET	REPORTING PERIOD 1	REPORTING PERIOD 2	REPORTING PERIOD 3	TOTAL COST STATEMENT	DEVIATION FROM ORIGINAL BUDGET
TOTAL PERSONNEL COSTS	€ 105.000,00	€ 18.054,80	€ 8.259,69		€ 26.314,49	€ 78.685,51
CONSUMABLES	€ 225.000,00	€ 6.161,88	€ 90.102,17		€ 96.264,05	€ 128.735,95
EQUIPMENT (LEASING OR ON HIRE)	€ 0,00	€ 0,00			€ 0,00	€ 0,00
TRAVEL & ACCOMODATION	€ 5.000,00	€ 0,00			€ 0,00	€ 5.000,00
PUBLICATIONS	€ 5.000,00	€ 0,00			€ 0,00	€ 5.000,00
OTHER DIRECT COSTS	€ 5.000,00	€ 0,00			€ 0,00	€ 5.000,00
SUBTOTAL	€ 345.000,00	€ 24.216,68	€ 98.361,86	€ 0,00	€ 122.578,54	€ 222.421,46
OVERHEADS	€ 69.000,00	€ 4.843,34	€ 19.672,37	€ 0,00	€ 24.515,71	€ 44.484,29
SUBCONTRACTING COSTS	€ 6.000,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 6.000,00
TOTAL REQUESTED BUDGET	€ 420.000,00	€ 29.060,02	€ 118.034,23	€ 0,00	€ 147.094,25	€ 272.905,75

CONSUMABLES

Please refer to the JTC guidelines for the eligibility of costs

NAME	ITEM DESCRIPTION	INVOICE NR.	INVOICE DATE	PAYMENT DATE	EURO AMOUNT
DIATECH LAB LINE S.R.L.	Reagents for dsp	1041/PA	21-dic-23	19-gen-24	69.639,67 €
ILLUMINA ITALY S.R.L.	Reagents for dsp	7080044069	08-dic-23	23-gen-24	16.751,82 €
TWIN HELIX S.R.L.	Sample labeller	624/PA	20-dic-23	25-gen-24	1.845,54 €
DIATECH LAB LINE S.R.L.	Reagents for dsp	47/PA	17-gen-24	07-feb-24	1.865,14 €
TOTAL € AMOUNT					90.102,17

EQUIPMENT (LEASING OR ON HIRE)

NAME	ITEM DESCRIPTION	INVOICE NR.	INVOICE DATE	EURO AMOUNT	% OF USE OF THE EQUIPMENT FOR PROJECT'S PURPOSES	AMORTISATION MONTHS	EURO AMOUNT
TOTAL € AMOUNT							0,00

TRAVEL AND ACCOMODATION*Max 10% of direct costs*

NAME	REASON FOR TRAVELING	DESTINATION	PERIOD (FROM - TO)	EURO AMOUNT
TOTAL € AMOUNT				0,00

PUBLICATIONS*max 5% of direct costs*

NAME	DESCRIPTION	INVOICE NR.	INVOICE DATE	EURO AMOUNT
TOTAL € AMOUNT				0,00

OTHER DIRECT COSTS*Please refer to the JTC guidelines for the eligibility of costs*

NAME	ITEM DESCRIPTION	INVOICE NR.	INVOICE DATE	PAYMENT DATE	EURO AMOUNT
TOTAL € AMOUNT					0,00

SUBCONTRACTING

Max 20% of direct costs

NAME	PROCEDURE APPLIED	DESCRIPTION (provide details on service duration)	INVOICE NR.	INVOICE DATE	EURO AMOUNT
TOTAL € AMOUNT				0,00	

I declare that all the documentation listed in this table is archived at the Beneficiary premises and available in case of financial audits.

Name of the Beneficiary Legal Representative

Dr. Giovanni Apolone

Signature of the Beneficiary Legal Representative

Date, Place and Stamp:

July 22nd, 2024, Milan.



GIOVANNI
APOLONE
23.07.2024
12:44:50 UTC



**RICHIESTA EROGAZIONE CONTRIBUTO
DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA DI ATTO
NOTORIO (D.P.R. 445/2000)**

*Spett.
Fondazione Regionale per
la Ricerca Biomedica
P.za Città di Lombardia 1
20124 Milano*

PEC: fondazioneregionalericercabiomedica@pec.it

OGGETTO: Richiesta di erogazione della rata relativa al progetto ERAPERMED2021-330 (acronimo "Symmetry")

TITOLO PROGETTO: Subpopulation heterogeneity and microenvironmental engagement as predictors for treatment resistance in Lymphoma

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Dr.ssa Sangaletti S.

CODICE CUP: B45F21002460002

Il sottoscritto Giovanni Apolone,

Nato a [REDACTED]

Residente a [REDACTED],
[REDACTED]

in qualità di Direttore Scientifico e

delegato del Legale Rappresentante dell'Ente

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori,

Partner nr. 3 del progetto ID 330,

con sede legale in comune di Milano,

CAP 20133, via G. Venezian n. 1, prov. MI,



CODICE FISCALE 80018230153 – PARTITA I.V.A. 04376350155

INDIRIZZO PEC: direzione.scientifica@pec.istitutotumori.mi.it

INDIRIZZO MAIL: direzione.scientifica@istitutotumori.mi.it

CHIEDE

l'erogazione di una rata pari a € 21.094,25.

Le coordinate per il versamento sono le seguenti:

- Banca Popolare di Sondrio
- Agenzia 21 Politecnico ,Via Edoardo Bonardi 4, 20133 Milano.
- IBAN: IT15 C056 9601 6200 0000 2001 X82

Cordiali saluti.

Milano, 11 novembre 2024

F.to DIGITALMENTE DAL LEGALE RAPPRESENTANTE
*(o suo delegato, ai sensi dell'Art. 24
del DLgs n. 82/2005)*

Firmato da:
GIOVANNI APOLONE
Codice fiscale: PLNGNN56E10B664E
Valido da: 17-08-2023 14:14:34 a: 17-08-2026 01:00:00
Certificato emesso da: InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT
Riferimento temporale "SigningTime": 11-11-2024 17:22:31
Motivo: Approvo il documento



Joint Transnational Call for Proposals (2021) for
“Multidisciplinary Research Projects on Personalised
Medicine – DEVELOPMENT OF CLINICAL SUPPORT TOOLS FOR
PERSONALISED MEDICINE IMPLEMENTATION”

Project: Subpopulation heterogeneity and Microenvironmental Engagement as predictors for Treatment Resistance in Lymphoma

Acronym: SYMMETRY

Annual Report 2024:

Partner: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

PI: Sabina Sangaletti

Our group previously have shown that stromal cell composition in DLBCL is a source of intra-tumor heterogeneity (ITH) dictating the diversity of immune cell infiltration in DLBCL but also the expression of relevant genes, such as cMyc (Sangaletti et al eBiomedicine 2020). Besides this work, other intra-tumor mechanisms regulating the establishment of local conditions supporting the exclusion or depletion of specific immune populations, such as T cells, remain poorly defined. We wondered if some of these mechanisms could be replicated within lymphomas, from those normally used in secondary lymphoid organs to differentiate the dark and light zones of the germinal center of lymph nodes, which are naturally enriched with T lymphocytes in different ways. Therefore, we investigated, through spatially-resolved approaches (DSP), the in-situ microenvironment characteristics of the GC LZ and DZ outlining their relationship with T-cell infiltration and activation profiles. We identified the LZ/DZ interface as a membraneless constraint to T-cell distribution and defined DZ-associated transcriptional and chromatin organization features negatively correlating with T-cell infiltration. The identification of a DZ-derived transcriptional core associated with T-cell

depletion in aggressive B-cell lymphomas informs on conserved characteristics of immunologically-cold tumor microenvironments, underlining the importance of specific molecular determinants of DNA replication, damage response and repair, prototypically ATR, in restraining cell-intrinsic IFN signaling and maintaining DZ transcriptional imprint. We further challenged the hypothesis that the DZ spatial signature could negatively associate with T-cell infiltration also in the setting of MYC/BCL2 double-hit lymphomas (DHL), a highly aggressive form of GC-derived B-cell lymphoma that we and others have previously linked with a DZ-like profile and that has been reported as generally characterized by an immune depleted lymphoma microenvironment. To this end, we analyzed the expression of the DZ spatial signature in a subset of 35 DHL cases from the harmonized dataset and correlated it with the estimated frequencies of infiltrating T cells. We observed that even among DHL, cases displaying a stronger DZ signature enrichment showed significantly lower infiltration by T cell populations according to transcriptional deconvolution.

Altogether, these results demonstrate that spatial transcriptional signature of the GC DZ is able to trace a DZ-like biology in aggressive B cell lymphomas that associates with attenuated T cell infiltration/area of T-cell exclusion thus contributing to the generation of intra-tumor diversity.

A manuscript by *Cancila et al.* has been submitted to Cell Discovery and is currently under review.

Durc On Line

Numero Protocollo	INAIL_46099700	Data richiesta	21/10/2024	Scadenza validità	18/02/2025
-------------------	----------------	----------------	------------	-------------------	------------

Denominazione/ragione sociale	IST. NAZIONALE STUDIO E CURA TUMORI
Codice fiscale	80018230153
Sede legale	VIA GIACOMO VENEZIAN, 1 20133 MILANO (MI)

Con il presente Documento si dichiara che il soggetto sopra identificato **RISULTA REGOLARE** nei confronti di

I.N.P.S.
I.N.A.I.L.

Il Documento ha validità di 120 giorni dalla data della richiesta e si riferisce alla risultanza, alla stessa data, dell'interrogazione degli archivi dell'INPS, dell'INAIL e della CNCE per le imprese che svolgono attività dell'edilizia.