

DECRETO NR. 137

del 05/12/2024

OGGETTO: BANDO EJP RD JOINT TRANSNATIONAL CALL FOR PROPOSALS 2022 — EROGAZIONE IN FAVORE DELLA FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO, COORDINATORE DEL PROGETTO ACRONIMO PREDYT (EJPRD22-165) - CUP C43C23000260006.

*L'atto si compone di 13 pagine
di cui 9 pagine di allegati*

IL DIRETTORE GENERALE DELLA FONDAZIONE REGIONALE PER LA RICERCA BIOMEDICA

PREMESSO CHE:

- con la DGR nr. XI /5341 del 004.10.2021 è stato approvato il Piano di Azione 2021 che prevede, al suo interno, l'allocazione fino ad un massimo di € 1.500.000,00 per la partecipazione di FRRB programma europeo European Joint Programme on Rare on Diseases (EJP RD) Bando JTC 2022;
- la Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico (di seguito "Beneficiario"), Coordinatore del progetto transnazionale dal titolo "PREdictive biomarkers in DYsTonia: defining the paradigm of monogenic dystonia to implement the diagnosis and prognosis of undiagnosed forms" (EJPRD22-165 Acronimo PREDYT), Responsabile scientifico Dott. Alessio Di Fonzo, è risultata ammessa a finanziamento in risposta al programma europeo EJP RD, Bando JTC 2022 per un importo complessivo assegnato pari a € 500.000,00;
- il Beneficiario ha inviato, a FRRB in data 02.01.2023 (PEC Prot. nr. 20230004E) 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 PREDYT ha avuto avvio in data 01.07.2023 per una durata di 36 mesi, come comunicato dal Responsabile Scientifico il 06.04.2023 (PEC Prot. nr. 20230081E) e riportato nella Convenzione stipulata tra FRRB e il Beneficiario;
- 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 di FRRB nr. 41 del 03.07.2023 la quota di anticipo pari al 30 % del contributo totale assegnato al Beneficiario, per un importo pari a €150.000,00;
- al termine della prima annualità i costi eleggibili ammontavano a € 164.699,14 e, a fronte dell'erogazione a titolo di anticipo è stato possibile richiedere una erogazione pari a € 14.699,14;
- in data 24.10.2024 il Direttore Generale di FRRB ha comunicato al Beneficiario (PEC Prot. nr. 20240376U) 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 € 14.699,14, è finanziariamente sostenibile al capitolo di spesa 20.15.5043, rientrante nei bandi previsti nel Piano di Azione FRRB relativo all'esercizio 2021, approvato da Regione Lombardia con DGR n. XI/5341 del 04/10/2021 e incassato da FRRB in data 22/11/2021;

VERIFICATA la regolarità contributiva dell'ente assegnatario del contributo – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – tramite acquisizione d'ufficio del DURC da parte di FRRB;

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. XII/1670 del 28.12.2023 con la quale è stato approvato lo schema di Accordo di collaborazione tra FRRB e Regione Lombardia;
- la DGR n. XI/5786 del 21.12.2021 con la quale è stato approvato il nuovo Statuto di FRRB;
- la DDG n° XII/64 del 27.03.2023 avente ad oggetto: "Determinazioni in ordine alla Designazione del Direttore Generale della Fondazione Regionale per la Ricerca

Biomedica (FRRB)" e la Deliberazione del Consiglio di Amministrazione di FRRB del 31/03/2023 che ha nominato la Dott.ssa Veronica Comi quale Direttore Generale;

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. 825575 partito il 1° gennaio 2019, con l'obiettivo di supportare e coordinare gli sforzi nel campo della ricerca di Stati membri, associati e Paesi extra-europei, nel campo delle malattie rare, anche al fine di implementare gli obiettivi dell'International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC);
- la Comunicazione della Commissione Europea nr. 2014/C 198/01 "Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione" e ss.mm.ii;
- il Regolamento UE nr. 2021/1237 della Commissione del 23 luglio 2021 che ha modificato il Regolamento UE nr. 651/2014 che dichiara alcune categorie di aiuti compatibili con il mercato interno in applicazione degli articoli 107 e 108 del Trattato;

DECRETA

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

1. di autorizzare l'erogazione in favore della Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, della rata di pagamento pari a € 14.699,14, in relazione al progetto PREDYT, Responsabile Scientifico Dott. Alessio Di Fonzo;
2. di provvedere alla pubblicazione del presente Decreto sul sito web di FRRB, a cura del Responsabile del procedimento ai sensi della Legge 241/1990, Dott.ssa Giulia Maria Rossignolo.

IL DIRETTORE GENERALE
Veronica Comi

Veronica
Comi
05.12.2024
18:54:42
GMT+02:00



COST STATEMENT

Rev.0 del 31/10/2022

EU PROJECT (please select)
 JTC 2022
 PROJECT ID EJP22-165
 PROJECT TITLE AND ACRONYM PRÉdictive biomarkers in DYstonia: defining the paradigm of monogenic dystonia to implement the diagnosis and prognosis of undiagnosed forms (PreDYI)
 LOMBARDY BENEFICIARY Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
 NAME OF PRINCIPAL INVESTIGATOR Dr. Alessio Di Fonzo
 CUP NUMBER C43C23000260006
 REPORTING PERIOD (FROM-TO) 01/07/2023 - 30/06/2024 YEAR (please select)
 IS VAT RECOVERABLE? (YES/NO) NO

COST CATEGORIES	TOTAL BUDGET	REPORTING PERIOD 1	REPORTING PERIOD 2	REPORTING PERIOD 3	TOTAL COST STATEMENT	DEVIATION FROM ORIGINAL BUDGET
TOTAL PERSONNEL COSTS	€ 120.000,00	€ 72.125,00			€ 72.125,00	€ 47.875,00
CONSUMABLES	€ 283.333,33	€ 64.906,03			€ 64.906,03	€ 218.427,30
EQUIPMENT (LEASING OR ON HIRE)	€ 0,00	€ 0,00			€ 0,00	€ 0,00
TRAVEL & ACCOMODATION	€ 5.000,00	€ 218,25			€ 218,25	€ 4.781,75
PUBLICATIONS	€ 2.500,00	€ 0,00			€ 0,00	€ 2.500,00
OTHER DIRECT COSTS	€ 2.500,00	€ 0,00			€ 0,00	€ 2.500,00
SUBTOTAL	€ 413.333,33	€ 137.249,28	€ 0,00	€ 0,00	€ 137.249,28	€ 276.084,05
OVERHEADS	€ 82.555,57	€ 27.449,86	€ 0,00	€ 0,00	€ 27.449,86	€ 55.216,81
SUBCONTRACTING COSTS	€ 4.000,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 4.000,00
TOTAL REQUESTED BUDGET	€ 500.000,00	€ 164.699,14	€ 0,00	€ 0,00	€ 164.699,14	€ 335.300,86

PERSONNEL COSTS

Please refer to the JTC guidelines for the eligibility of personnel costs

NAME	POSITION	CONTRACT TYPE	PERIOD (FROM - TO)	EURO AMOUNT
DIEGO SCALABRINI	RESEARCHER	FELLOWSHIP	01/12/2023 - 30/06/2024	14.000,00
GIULIA FRANCO	RESEARCHER	IHC (pI/VA)	01/01/2024 - 29/02/2024	7.500,00
EMANUELE FRATTINI	RESEARCHER	IHC (pI/VA)	16/12/2023 - 15/06/2024	22.500,00
ILARIA TREZZI	RESEARCHER	IHC (pI/VA)	01/09/2023 - 30/06/2024	28.125,00
TOTAL € AMOUNT				72.125,00

CONSUMABLES

Please refer to the JTC guidelines for the eligibility of costs

NAME	ITEM DESCRIPTION	INVOICE NR.	INVOICE DATE	PAYMENT DATE	EURO AMOUNT
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA fil LIFE TECHNOLOGIES EUROPE B.V.	KIT & REAGENT	23 23050870	11/09/23	14/12/2023	32.026,21
Merck Life Science S.r.l.*	KIT & REAGENT	23 8230656617	12/09/23	15/11/2023	753,13
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA fil LIFE TECHNOLOGIES EUROPE B.V.	KIT & REAGENT	23 23051193	12/09/23	24/11/2023	1.735,76
Merck Life Science S.r.l.*	KIT & REAGENT	23 8230656614	12/09/23	31/10/2023	1.217,02
PRODOTTI GIANNI S.R.L.	KIT & REAGENT	23 P2435	14/09/23	15/11/2023	736,88
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA fil LIFE TECHNOLOGIES EUROPE B.V.	KIT & REAGENT	23 23054143	25/09/23	24/11/2023	717,27
AGILENT TECHNOLOGIES ITALIA S.P.A.	KIT & REAGENT	23 199293621/395300/P1	29/09/23	15/11/2023	906,77
EURO CLONE S.P.A.	KIT & REAGENT	23 8570/SP	30/09/23	18/12/2023	3.047,24
Merck Life Science S.r.l.*	KIT & REAGENT	23 8230645913	30/09/23	15/11/2023	1.160,07
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA fil LIFE TECHNOLOGIES EUROPE B.V.	KIT & REAGENT	23 23054655	03/10/23	10/01/2024	3.528,37
Merck Life Science S.r.l.*	KIT & REAGENT	23 8230670335	10/10/23	30/11/2023	1.160,07
AGILENT TECHNOLOGIES ITALIA S.P.A.	KIT & REAGENT	23 199294471/395967/P1	11/10/23	18/12/2023	9.404,17
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA fil LIFE TECHNOLOGIES EUROPE B.V.	KIT & REAGENT	23 23051933	17/10/23	13/12/2023	3.528,37

Merck Life Science S.r.l.*	KIT & REAGENT	24 8230716927	27/01/24	13/03/2024	630.65
Merck Life Science S.r.l.*	KIT & REAGENT	24 8230717531	30/01/24	19/04/2024	828.47
EURO CLONE S.P.A.	KIT & REAGENT	24 1307/SP	23/02/24	19/04/2024	282.92
AGILENT TECHNOLOGIES ITALIA S.P.A.	KIT & REAGENT	24 199303494/303144/P1	26/02/24	13/07/2024	1,033.00
D.B.A. ITALIA S.R.L.	KIT & REAGENT	24 1137 PA	16/04/24	28/05/2024	1,257.82
EURO CLONE S.P.A.	KIT & REAGENT	24 4112/SP	23/05/24	04/07/2024	764.94
EURO CLONE S.P.A.	KIT & REAGENT	24 4888/SP	13/06/24	23/07/2024	186.90
TOTAL € AMOUNT					64,906.03

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
ALESSIO DI FONZO	WORLD SYMPOSIUM 2024	SAN DIEGO (USA)	04/02/2024 - 10/02/2024	218.25
TOTAL € AMOUNT				218.25

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 Leg

itic Officer

Signature of the Beneficiary Leg

Date, Place and stamp: 29th August 2024, Milan





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

Spett.le
Fondazione Regionale
per la Ricerca Biomedica
Via T. Taramelli, 12
20124 Milano

**OGGETTO: EUROPEAN JOINT PROGRAMME ON RARE DISEASES (EJP RD) JOINT
TRANSNATIONAL CALL FOR PROPOSALS (2022)**

ID PROGETTO: EJPRD22-165

**TITOLO PROGETTO: Predictive biomarkers in Dystonia: defining the paradigm of monogenic
dystonia to implement the diagnosis and prognosis of undiagnosed forms**

ACRONIMO: PREDYT

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Dr. Alessio Di Fonzo

CODICE CUP: C43C23000260006

Il sottoscritto Prof. Fabio Blandini

Nato a [REDACTED] il [REDACTED]

Residente a [REDACTED]

In qualità di Direttore Scientifico della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore
Policlinico delegato alla firma dal Legale Rappresentante Dott. Marco Giachetti con
Deliberazione Consiliare n. 10 del 27/03/2024, partecipante al progetto in oggetto





con sede legale in comune di Milano

CAP 20122 Via Francesco Sforza n. 28 prov. Mi

CODICE FISCALE/PARTITA IVA 04724150968

INDIRIZZO E-MAIL:

direzione.scientifica@pec.policlinico.mi.it

gennarogiovanni.colella@policlinico.mi.it

CHIEDE

l'erogazione della 1a rata di contributo pari a € 14.699,14 corrispondente alla differenza tra le spese rendicontate relative al primo anno di attività e l'anticipo.

Le coordinate per il versamento sono le seguenti:

- ❖ Banca: BANCA INTESA SANPAOLO
- ❖ Agenzia: FIL. MILANO - CORSO ITALIA, 20-22 – 20100
- ❖ IBAN: IT54A0306901791100000300006

Cordiali saluti,

Milano, 24/10/2024

Firmato da:
FABIO BLANDINI
Codice fiscale: BLNFBA62E02F158S
Valido da: 01-06-2022 15:03:12 a: 01-06-2025 02:00:00
Certificato emesso da: InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT
Riferimento temporale 'SigningTime': 24-10-2024 12:59:09
Approvo il documento

F.to DIGITALMENTE
DAL DIRETTORE SCIENTIFICO
Prof. Fabio Blandini



Durc On Line

Numero Protocollo	INAIL_45585335	Data richiesta	28/09/2024	Scadenza validità	26/01/2025
-------------------	----------------	----------------	------------	-------------------	------------

Denominazione/ragione sociale	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
Codice fiscale	04724150968
Sede legale	VIA FRANCESCO SFORZA, 28 20122 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.



Dipartimento Neuroscienze e Salute Mentale

SC Neurologia

Tel. 02 5503.3801/3802

E-mail: giacomo.comi@policlinico.mi.it | neurologia@policlinico.mi.it

- Direttore: Prof. Giacomo Pietro Comi

PREDictive biomarkers in DYsTonia: defining the paradigm of monogenic dystonia to implement the diagnosis and prognosis of undiagnosed forms

Acronym: PreDYT

Scientific report project PREDYT and scientific papers acknowledging the grant support by the EJP RD and “Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica”

During the first year of the project substantial advancements have been done in accomplish the two primary objectives proposed:

- 1) Longitudinal cohort study in order to evaluate clinical, neuroradiological (brain MRI), genetics with respect to diagnostic, prognostic, validity and interpretation value to verify whether these tools can discriminate between static or progressive forms of dystonia and are relevant for predicting disease progression.
- 2) To generate new patient's-derived models to look for biomarkers of the disease

We collected pre-existing and new data from 150 dystonia patients, including clinical (UDRS and MD-CRS scores), neuroradiological (brain 3T MRI and post-processing analysis including volumetric measurements of the cortex, basal ganglia and cerebellum, quantitative mapping, diffusion-based measurements, anatomical and functional connectivity measurements).

We performed genome sequencing in all patients and collected and identified several carriers of pathogenic mutations in dystonia genes. Each patient with a causative genetic variant identified was reevaluated. We were able to delineate a new phenotype associated to mutations in the VPS16 gene, characterized by hyperkinetic movements. This observation has a strong impact on accelerating the diagnosis of patients as the phenotype has not been associated to dystonia genes so far, delaying the comprehension of the mechanisms underlying the disease and the proper treatment of patients. The results have been published (ref 1) and received high credit by the Dystonia Medical Research Foundation that invited the PI to present the data at the annual meeting in Frankfurt October 2024. During this year we had the opportunity to observed new associations between genetic variants and dystonia phenotype, as reported in the ref 2. These findings, which those related to the new observations at the genome sequencing of intronic mutations in PRKN gene in patients previously diagnosed as “negative” (ref 4), will





accelerate the diagnosis of patients resulted negatives at gene testing for dystonia genes (ref 3-4).

Fibroblasts or PBMCs to generate iPSC-derived striatal organoids were collected from 15 patients with genetic form of dystonia (DYT-LYSO n=7, DYT-DOPA n=6, DYT-ER n=2)

We generated induced pluripotent stem cell (iPSC) lines from 3 healthy subjects and from 2 patients with monogenic dystonia carrying pathogenic variants in VPS16 or VPS39. iPSC-derived striatal organoids were differentiated with a novel protocol adapted from published methods. Proper differentiation of striatal organoids was assessed by the expression of key markers of striatal identity (GSX2, FOXP2, DARPP32). At 70 days in vitro, striatal organoids were sectioned and cultured at air-liquid interface (ALI) to promote long-term viability. After 2 weeks at ALI, slices were plated on HD-MEAs and intrinsic spontaneous neuronal activity was recorded. Long-term HD-MEA recordings of developing striatal organoids revealed robust spontaneous electrical activity, including single-cell spiking and network bursts.

References

- 1) Monfrini E, Avanzino L, Palermo G, Bonato G, Brescia G, Ceravolo R, Cantarella G, Mandich P, Prokisch H, Storm Van's Gravesande K, Straccia G, Elia A, Reale C, Panteghini C, Zorzi G, Eleopra R, Erro R, Carecchio M, Garavaglia B, Zech M, Romito L, Di Fonzo A. Dominant VPS16 Pathogenic Variants: Not Only Isolated Dystonia. *Mov Disord Clin Pract*. 2024 Jan;11(1):87-93. doi: 10.1002/mdc3.13927. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38291845; PMCID: PMC10828607.
- 2) Yahya V, Baiata C, Monfrini E, Correia S, Brescia G, Di Fonzo A, Moro E. Dystonic Tremor as Main Clinical Manifestation of SCA21. *Mov Disord Clin Pract*. 2024 Nov;11(11):1445-1450. doi: 10.1002/mdc3.14220. Epub 2024 Sep 28. PMID: 39340213; PMCID: PMC11542281.
- 3) Zech M, Dzinovic I, Skorvanek M, Harrer P, Necpal J, Kopajtic R, Kittke V, Tilch E, Zhao C, Tsoma E, Sorrentino U, Indelicato E, Stehr A, Saporov A, Abela L, Adamovicova M, Afenjar A, Assmann B, Baloghova J, Baumann M, Berutti R, Brezna Z, Brugger M, Brunet T, Cogne B, Conboy E, Distelmaier F, Eckenweiler M, Garavaglia B, Geerlof A, Graf E, Hackenberg A, Harvanova D, Haslinger B, Havrankova P, Hoffmann G, Janzarik W, Keren B, Kolnikova M, Kolokotronis K, Kosutzka Z, Koy A, Krenn M, Krygier M, Kusikova K, Maier O, Meitinger T, Mertes C, Monfrini E, Dias Mourao AS, Musacchio T, Nizon M, Ostrozovicova M, Pavlov M, Prihodova I, Rektorova I, Romito LM, Rybanska B, Sadr-Nabavi A, Schwenger S, Shoeibi A, Sitzberger A, Smirnov D, Svantnerova J, Toelle S, Ulmanova O, Vetrini F, Vill K, Wagner M, Weise D, Zorzi G, Gagneur J, Di Fonzo A, Oexle K, Berweck S, Mall V, Boesch S, Schormair B, Prokisch H, Jech R, Winkelmann J. Combined genomics and proteomics unveils elusive variants and vast etiologic heterogeneity in dystonia. *Brain*. Manuscript under review.





4) Fant A, Trova S, Monfrini E, Treves G, Musacchia F, Landuzzi F, Mandich P, Amoroso A, Sanges R, Pandolfini L, Cavalli A, Cavallieri F, Valzania F, Fioravanti V, Di Rauso G, Brescia G, Valente EM, Garavaglia B, Di Fonzo A, Vecchi M, Gustincich S. Detection of cryptic compound heterozygous structural variants in cases with unsolved typical PRKN- associated Parkinson's disease. Manuscript in preparation.

Dr. Alessio Di Fonzo

