Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica

DECRETO NR. 145 del 12/12/2024

OGGETTO: BANDO TRANSCAN-3 JOINT TRANSNATIONAL CALL FOR PROPOSALS 2021 – EROGAZIONE IN FAVORE DELL'IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS - HUMANITAS MIRASOLE S.P.A PARTNER DEL PROGETTO "LIPIDMAC" (TRANSCAN2021-133) – CUP E23C23000070002.

*L'atto si compone di 30 pagine*
*di cui 25 pagine di allegati*

Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica

**IL DIRETTORE GENERALE DELLA FONDAZIONE REGIONALE PER LA RICERCA BIOMEDICA**

**PREMESSO CHE:**

- l'IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A (di seguito "Beneficiario"), Partner del progetto dal titolo "*SExploiting lipid-laden macrophages to overcome resistance to cancer immunotheraphy*", Acronimo Lipidmac, (TRANSCAN2021-133), Responsabile Scientifico Dr.ssa Diletta Dimitri, è risultato tra i progetti ammessi a finanziamento nell'ambito del programma europeo TRANSCAN3 JTC2021 per un importo complessivo assegnato pari a € 370.000,00;
- il Beneficiario ha inviato, a FRRB, a mezzo PEC, in data 29.08.2022 (Prot. nr. 20220290E) 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*";
- con la DGR n. XI/3476 del 05.08.2020 è stato approvato il Piano d'Azione 2020 che prevede, al suo interno, l'allocazione fino ad un massimo di euro 1.500.000,00 per la partecipazione di FRRB al bando internazionale TRANSCAN-3 JTC 2021;

**CONSIDERATO CHE:**

- in data 01.01.2023 ha avuto avvio il progetto Acronimo LipidMac (TRANSCAN2021-133), per una durata di 36 mesi, come comunicato dal Responsabile Scientifico con PEC (Prot. 20220317E) del 20.09.2022 e riportato nella Convenzione stipulata tra FRRB e l'IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A;
- il Beneficiario, in fase di avvio progetto, ha inviato il modulo di rinuncia all'erogazione della quota di anticipo, con PEC (Prot. nr. 20230127E) del 11.05.2023;
- secondo quanto stabilito dall'Articolo 8.1 della Convenzione sopracitata, l'erogazione al Beneficiario sarà effettuata da FRRB secondo le seguenti modalità:
  - "*due tranche 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*";
- IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS – HUMANITAS MIRASOLE S.P.A. ha inviato la relazione scientifica annuale in data 07.05.2024;

**DATO ATTO CHE:**

- in data 25.03.2024 è pervenuta dal Beneficiario, via PEC (Prot. nr. 20240110E), la documentazione economica relativa al primo anno di attività – periodo 01.01.2023 – 31.12.2023 – del progetto LipidMac, richiesta da FRRB con lettera del 19.12.2023 (PEC Prot. nr. 20230521U);
- in data 02.05.2024 FRRB ha comunicato al Beneficiario, via PEC (Prot. nr. 20240178U), l'esito positivo dell'istruttoria di verifica della rendicontazione economica pervenuta richiedendo, al contempo, l'invio della richiesta di erogazione e della dichiarazione sulla ritenuta del 4%;

**CONSIDERATO ALTRESI' CHE:**

- all'art. 8.3 della Convenzione sopracitata si precisa che:
  - *"Nel caso di soggetti privati, l'erogazione del contributo sarà subordinata […] all'ottenimento, per il tramite della Banca Dati Nazionale Antimafia, della documentazione antimafia (solo nel caso di contributi superiori a € 150.000,00) nei modi e nei termini di cui all'Art. 92 D. Lgs. 159/2011 e* successive modifiche;
- in attuazione a tale articolo FRRB ha presentato, per via telematica, per il tramite della Banca Dati Nazionale Antimafia (BDNA), in relazione al Beneficiario e al progetto LipidMac, la seguente richiesta di informazione antimafia:
  - protocollo nr. PR_MIUTG_Ingresso_0364753_20241115 del 15.11.2024 per l'IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A con sede legale in Rozzano (MI) via Manzoni, nr. 56;
- alla data odierna, trascorso il termine minimo di 30 giorni dall'invio della richiesta FRRB è in attesa del nulla osta da parte della competente Prefettura;
- ai sensi dell'art. 92 comma 3 del D. Lgs. 159/2011, i contributi, i finanziamenti, le agevolazioni e le altre erogazioni possono essere corrisposti sotto *condizione risolutiva* e l'amministrazione interessata può revocare le autorizzazioni e le concessioni o recedere dai contratti, fatto salvo il pagamento del valore delle opere già eseguite ed il rimborso delle spese sostenute per l'esecuzione del rimanente, nei limiti delle utilità conseguite. Le facoltà di revoca e di recesso si applicano anche quando gli elementi relativi a tentativi di infiltrazione mafiosa siano accertati successivamente alla stipula del contratto, alla concessione dei lavori o

all'autorizzazione del subcontratto;

**PRESO ATTO** che il Responsabile dell'Area Amministrativa, Dr. Marco Trincavelli, ha verificato che lo stanziamento di € 110.186,51 è finanziariamente sostenibile al capitolo di spesa 20.15.5033, 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 – IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A;

**VISTI:**

- la scheda di rendicontazione economica (*Financial report*) contenente il dettaglio dei costi sostenuti dal Beneficiario nel corso del terzo anno di attività e corrispondenti a € 110.186,51 *(Reporting Period 01.01.2023 – 31.12.2023)* (Allegato 1);
- la richiesta di erogazione della prima tranche pervenuta, a mezzo PEC, in data 07.05.2024 (Prot. nr. 20240165) per un importo complessivo pari a € 110.186,51, corrispondente ai costi rendicontati e ritenuti ammissibili da FRRB a conclusione del primo anno di attività (Allegato 2);
- il Codice Unico di Progetto (CUP) E23C23000070002, generato dal Beneficiario in fase di avvio del progetto;
- la dichiarazione resa dal Beneficiario in merito all'applicazione della ritenuta del 4%;
- il Regolamento (UE) nr. 1291/2013 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 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. 964264 tra la Commissione Europea ed un partenariato internazionale coordinato dal Ministero della Salute Italiano (MoH-IT) e composto da 31 enti provenienti da 19 paesi con il quale è stato approvato il progetto "*ERA-Net* TRANSCAN3, la cui data di inizio è stata fissata il giorno 01.03.2021;

**RICHIAMATI:**

- la DGR nr. IX/2401 del 26.10.2011 con la quale la 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/5786 del 21.12.2021 con la quale è stato approvato lo 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;

**DECRETA**

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

1. di autorizzare l'erogazione in favore dell'IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole S.p.A con sede legale in Rozzano (MI), via Manzoni nr. 56, di una rata pari a € 110.186,51 corrispondente alle spese sostenute e considerate eleggibili da FRRB a conclusione delle attività relative alla prima annualità del progetto Acronimo LIDIPMAC (TRANSCAN2021-133), di cui € 4.407,46 che FRRB verserà all'erario a titolo di ritenuta 4%;
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
12.12.2024
13:07:54
GMT+02:00

Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica

# COST STATEMENT

***Rev.0 del 31/10/2022***

EU PROJECT (please select) TRANSCAN 3
JTC CALL 2021
PROJECT ID TRANSCAN2021-133
PROJECT TITLE AND ACRONYM LIPIDMAC
LOMBARDY BENEFICIARY HUMANITAS MIRASOLE SPA
NAME OF PRINCIPAL INVESTIGATOR Diletta Dimitri
CUP NUMBER E23C23000070002
REPORTING PERIOD (FROM-TO) 01/01/2023 - 31/12/2023 YEAR (please select) 1
IS VAT RECOVERABLE? (YES/NO) Yes, a percentage of 14% is recoverable for year 2023

| COST CATEGORIES | TOTAL BUDGET | REPORTING PERIOD 1 | REPORTING PERIOD 2 | REPORTING PERIOD 3 | TOTAL COST STATEMENT | DEVIATION FROM ORIGINAL BUDGET |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TOTAL PERSONNEL COSTS | *€ 114.440,00* | *€ 34.086,78* | | | € 34.086,78 | € 80.353,22 |
| CONSUMABLES | *€ 164.123,17* | *€ 53.604,46* | | | € 53.604,46 | € 110.518,71 |
| EQUIPMENT (LEASING OR ON HIRE) | *€ 0,00* | | | | € 0,00 | € 0,00 |
| TRAVEL & ACCOMODATION | *€ 15.000,00* | *€ 4.130,85* | | | € 4.130,85 | € 10.869,15 |
| PUBLICATIONS | *€ 5.000,00* | | | | € 0,00 | € 5.000,00 |
| OTHER DIRECT COSTS | *€ 0,00* | | | | € 0,00 | € 0,00 |
| **SUBTOTAL** | **€ 298.563,17** | **€ 91.822,09** | **€ 0,00** | **€ 0,00** | **€ 91.822,09** | € 206.741,08 |
| OVERHEADS | *€ 59.712,63* | *€ 18.364,42* | *€ 0,00* | *€ 0,00* | *€ 18.364,42* | € 41.348,21 |
| SUBCONTRACTING COSTS | *€ 11.724,20* | *€ 0,00* | *€ 0,00* | *€ 0,00* | *€ 0,00* | € 11.724,20 |
| **TOTAL REQUESTED BUDGET** | **€ 370.000,00** | **€ 110.186,51** | **€ 0,00** | **€ 0,00** | **€ 110.186,51** | **€ 259.813,49** |

**PERSONNEL COSTS**

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

| NAME | POSITION | CONTRACT TYPE | PERIOD (FROM - TO) | EURO AMOUNT |
|---|---|---|---|---|
| Giulia Marelli | Researcher | co.co.co. | 01/03/23-31/12/23 | 34.086,78 |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | **TOTAL € AMOUNT** | **34.086,78** |

**CONSUMABLES**

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

| NAME | ITEM DESCRIPTION | INVOICE NR. | INVOICE DATE | PAYMENT DATE | EURO AMOUNT |
|---|---|---|---|---|---|
| D.B.A. ITALIA S.R.L. | Kit e reagenti per biologia molecolare | FT.3929 A | 05/12/2023 | 29/02/2024 | 405,52 |
| MILTENYI BIOTEC S.R.L. | Kit e reagenti per biologia cellulare | FT.1022400029 | 03/01/2024 | In fase di pagamento | 2.107,95 |
| MERCK LIFE SCIENCE SRL ex SIGMA ALDR. | Oligonucleotidi | FT.8230652149 | 31/08/2023 | 31/10/2023 | 165,54 |
| MERCK LIFE SCIENCE SRL ex SIGMA ALDR. | Oligonucleotidi | FT.8230691230 | 24/11/2023 | 30/01/2024 | 92,79 |
| MERCK LIFE SCIENCE SRL ex SIGMA ALDR. | Oligonucleotidi | FT.8230704100 | 20/12/2023 | 29/02/2024 | 37,76 |
| CHARLES RIVER LABORATORIES SRL | Acquisto animali | FT.0064097554 | 17/07/2023 | 31/10/2023 | 490,85 |
| CHARLES RIVER LABORATORIES SRL | Acquisto animali | FT.0064102088 | 02/01/2024 | In fase di pagamento | 528,86 |
| EUROCLONE SPA | Kit e reagenti per biologia molecolare | FT.11790 | 20/10/2023 | 30/01/2024 | 21.028,86 |
| EUROCLONE SPA | Kit e reagenti per biologia molecolare | FT.12988 | 17/11/2023 | 29/02/2024 | 594,01 |
| EUROCLONE SPA | Kit e reagenti per biologia molecolare | FT.14197 | 19/12/2023 | In fase di pagamento | 9.602,28 |
| EUROCLONE SPA | Kit e reagenti per biologia molecolare | FT.666 | 19/01/2024 | In fase di pagamento | 10.417,25 |
| LIFE TECHNOLOGIES ITALIA | Kit e reagenti per biologia cellulare | FT.23068594 | 21/11/2023 | 29/02/2024 | 1.285,62 |
| AUROGENE SRL | Reagneti per colture cellulari | FT.6066/00 | 12/12/2023 | 29/02/2024 | 243,79 |
| ILLUMINA ITALY S.R.L. | Kit e reagenti per biologia molecolare | FT.7080042535 | 13/10/2023 | 30/11/2023 | 3.430,25 |
| ILLUMINA ITALY S.R.L. | Kit e reagenti per biologia molecolare | FT.7080043531 | 20/11/2023 | 29/12/2023 | 1.537,99 |
| PRODOTTI GIANNI S.R.L. | Anticorpi | FT.A572 | 18/01/2024 | In fase di pagamento | 1.635,15 |
| | | | | **TOTAL € AMOUNT** | **53.604,46** |

**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 |
|---|---|---|---|---|
| Giulia Marelli | EMBL-EBI Summer School in Bioinformatics | Hinxton | 11/06/23-19/06/23 | 1.161,13 |
| Giulia Marelli | Partecipazione al Congresso "Molecular Analysis for Precision Oncology Congress 2023 | Parigi | 3/10/23-6/10/23 | 1.362,93 |
| Diletta Di Mitri | Partecipazione al Simposio "Transcan-3 Symposium" | Riga | 16/10/23-18/10/23 | 501,61 |
| Diletta Di mitri | Partecipazione attiva al ISREC Symposium 2023 | Losanna | 21/08/23-24/08/23 | 1.105,18 |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | TOTAL € AMOUNT | 4.130,85 |

**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: Luciano Ravera

Signature of the Beneficiary Legal Representative

Date, Place and Stamp: 18/03/2024, Rozzano (MI)

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

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

PEC: fondazioneregionalericercabiomedica@pec.it

**OGGETTO: Richiesta di erogazione della prima rata relativa al progetto TRANSCAN2021-133 (acronimo "LipidMac")**

**TITOLO PROGETTO: Exploiting lipid-laden macrophages to overcome resistance to cancer immunotherapy**

**RESPONSABILE SCIENTIFICO: Diletta Di Mitri**

**CODICE CUP: E23C23000070002**

Il sottoscritto Luciano Ravera Nato a [redacted] il [redacted]

Residente a [redacted] CAP [redacted] [redacted] prov. [redacted]

In qualità di Legale Rappresentante dell'Ente IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas Mirasole SPA, partecipante al progetto in oggetto

con sede legale in comune di Rozzano CAP 20089 Via Manzoni nr. 56 prov. MI

C.F. 10125410158, P.IVA. Gruppo IT10982360967

INDIRIZZO E-MAIL:
HUMANITASMIRASOLE@LEGALMAIL.IT
grantsoffice@humanitas.it

HUMANITAS
RESEARCH HOSPITAL

**CHIEDE**

l'erogazione della prima rata pari a € 110.186,51

Le coordinate per il versamento sono le seguenti:

- Banca Intesa San Paolo
- Agenzia Via Giuseppe Verdi 8 – 20121 - Milano
- IBAN IT62Z0306909400000042548158

Cordiali saluti,

Rozzano, 03/05/2024

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

HUMANITAS
RESEARCH HOSPITAL

# MODELLO DICHIARAZIONE RITENUTA 4%*

Il Sottoscritto Luciano Ravera

nato a [redacted]

il [redacted]

in qualità di rappresentante legale della società/ente: IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Mirasole SPA

P. IVA 10982360967

Cod. Fiscale 10125410158

residente a Milano

in *via* Domenichino 45 - 20149

consapevole che le dichiarazioni mendaci sono punite penalmente ai sensi dell'art. 76 del D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445, e che codesta Amministrazione effettuerà controlli, anche a campione, sulle dichiarazioni rese

## DICHIARA

che, ai fini dell'applicazione della ritenuta del 4% prevista dal secondo comma dell'art. 28 del D.P.R. 29 settembre 1973, n. 600, il contributo oggetto della richiesta a cui viene allegata la presente dichiarazione è da considerarsi come segue: (1)

### SOLO PER ENTI COMMERCIALI

X L'ente beneficiario svolge attività commerciale in via esclusiva o principale; **(soggetto a ritenuta)**

### SOLO PER ENTI NON COMMERCIALI

☐ L'ente beneficiario, pur non svolgendo attività commerciale in via esclusiva o principale, destina il contributo alla riduzione di oneri gestionali o alla copertura di disavanzi di gestione cui concorrono entrate derivanti da attività di natura commerciale; **(soggetto a ritenuta; nel caso di quota di finanziamento/cofinanziamento U.E., tale quota non è soggetta a ritenuta)**

☐ Il contributo è destinato unicamente alla copertura di spese o di disavanzi alla cui formazione concorrono solo entrate di carattere istituzionale; (2) **(non soggetto a ritenuta)**

☐ L'ente beneficiario è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale – ONLUS – (organizzazione iscritta nel registro provinciale di volontariato, cooperativa sociale, ecc., di cui all'art. 10, D. Lgs. n. 460/97); (3) **(non soggetto a ritenuta)**



Humanitas Mirasole s.p.a.
Società unipersonale
Società soggetta a direzione e coordinamento di Humanitas s.p.a.

*Sede legale e operativa*
IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Via Manzoni 56
20089 Rozzano (MI)
Tel. 02.8224.1

Capitale sociale
€ 13.840.000 i.v.
Gruppo IVA Humanitas
P. IVA 10982360967

N. Iscr. Reg. Imprese di Milano, Monza Brianza, Lodi
C.F. 10125410158
N. Iscr. REA 1352145

Sistema Sanitario Regione Lombardia

**IN GENERALE**

☐ Il contributo viene dichiarato esente dalla ritenuta medesima in virtù di un'espressa deroga ai *sensi della legge* _____*;* (4) **(non soggetto a ritenuta)**

Il sottoscritto **dichiara**, altresì, che provvederà a comunicare tempestivamente eventuali variazioni che dovessero intervenire a modificare la presente dichiarazione, ivi comprese, in particolare, quelle previste dall'art. 149 del D.P.R. 22 dicembre 1986, n. 917 (in rif. alla perdita della qualifica di ente non commerciale).

Data, 03/05/2024

Firma e timbro

_____

***Allegare fotocopia della Carta di Identità o di un documento equipollente.**

(1) apporre una crocetta sul punto interessato
(2) rif. art. 143, comma 1 D.P.R. 22 dicembre 1986, n. 917; le entrate derivano esclusivamente da contributi dei soci o degli Enti Pubblici e comunque, anche nel caso in cui ci fossero entrate di altro genere di natura commerciale, queste ultime vengono gestite con contabilità separata rispetto a quella istituzionale per la quale si richiede il contributo (art. 144, co. 2 D.P.R. 917/86)
(3) rif. art. 16 D.Lgs 460/97.
(4) indicare gli estremi della disposizione normativa.


Humanitas Mirasole s.p.a.
Società unipersonale
Società soggetta a direzione e coordinamento di Humanitas s.p.a.
*Sede legale e operativa*
IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Via Manzoni 56
20089 Rozzano (MI)
Tel. 02.8224.1
Capitale sociale
€ 13.840.000 i.v.
Gruppo IVA Humanitas
P. IVA 10982360967
N. Iscr. Reg. Imprese di Milano, Monza Brianza, Lodi
C.F. 10125410158
N. Iscr. REA 1352145
Sistema Sanitario Regione Lombardia

**INFORMATIVA IN MATERIA DI TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI**
**ai sensi degli artt. 13 e 14 del Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR)**
**"Modulo raccolta dati Dichiarazione Ritenuta 4%**

**INFORMATIVA SULLA PRIVACY**

1. **Titolare del trattamento e DPO** Titolare del trattamento dei dati personali è la Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica, avente sede legale in Milano, Piazza Città di Lombardia nr. 1 con sedi operative in Milano, Via Torquato Taramelli nr. 12 e in Bruxelles (BE), Casa della Lombardia nr. 2, Place du Champ de Mars - Tel. 02/67650166, e-mail info@frrb.it, PEC fondazioneregionalericercabiomedica@pec.it, sito web www.frrb.it.
Al fine di meglio tutelare gli Interessati, nonché in ossequio al dettato normativo, il Titolare ha nominato un proprio DPO, Data Protection Officer (nella traduzione italiana "RPD, Responsabile della protezione dei dati personali") nella figura del Dottor Ivano Pecis, contattabile scrivendo alla mail privacy@frrb.it o alla PEC dpo.frrb@pec.it.

**2. Finalità, Basi giuridiche e tipologia di Dati trattati** FRRB tratta i dati personali esclusivamente per le finalità e in ragione delle basi giuridiche di seguito indicate: i dati personali da Lei forniti sono necessari per gli adempimenti previsti per legge ed in particolare al fine garantire il trattamento dei dati presenti e previsti nel modello "Dichiarazione ritenuta 4%".

3. **Autorizzati e Responsabili del trattamento** I dati personali sono trattati da personale dipendente di FRRB, previamente autorizzato al trattamento e appositamente istruito e formato. I dati personali possono essere trattati anche da soggetti esterni, formalmente nominati dal Titolare del Trattamento quali Responsabili del trattamento ai sensi dell'art. 28 GDPR, appartenenti alle seguenti categorie: società che erogano servizi tecnico/informatici; società che erogano servizi di comunicazioni telematiche e, in particolar modo, di posta elettronica; società che erogano servizi di gestione e conservazione documentale; soggetti cui la FRRB ha affidato lo svolgimento dell'istruttoria di ammissibilità/ricevibilità della domanda.

4. **Destinatari e Pubblicazione dei dati personali** I dati personali degli Interessati potranno essere comunicati ad altri soggetti che trattano i dati in qualità di Titolari autonomi del trattamento: potranno essere comunicati al personale interno della Fondazione o a consulenti esterni debitamente istruiti dal Titolare. in caso di contenzioso, all'Autorità giudiziaria e ai legali del Titolare.

**5. Natura del conferimento dei dati** Il conferimento dei dati richiesti è necessario. Il mancato conferimento (totale o parziale) non consente il corretto prosieguo dell'iter amministrativo di valutazione ed eventuale accoglimento della dichiarazione.

**6. Periodo di conservazione dei dati** I dati personali degli Interessati vengono conservati dalla Fondazione per un periodo di tempo massimo di 10 anni dalla data di sottoscrizione della dichiarazione, fatta salva la necessità di prolungare la conservazione dei dati sino alla definizione di eventuali contenziosi, ovvero sino alla conclusione di eventuali attività di vigilanza e controllo operate da Enti terzi.

**7. Trasferimento dei dati in Paesi extra-SEE** FRRB può avvalersi, anche per il tramite dei propri Responsabili del trattamento, di società di servizi di comunicazione telematica e, in particolar modo, di posta elettronica, che potrebbero collocare o far transitare i messaggi e le informazioni personali degli utenti anche in Paesi non appartenenti allo Spazio Economico Europeo (SEE) o che in tali Paesi potrebbero salvare copie di backup dei dati. Al fine di garantire un adeguato livello di protezione dei dati personali, queste società possono attuare il trasferimento solo verso Paesi (o settori di questi) che sono stati oggetto di apposite decisioni di adeguatezza adottate dalla Commissione europea, oppure sulla base di Clausole Contrattuali Standard approvate dalla Commissione stessa.

**8. Diritti dell'Interessato** Il Regolamento (UE) 2016/679 riconosce agli Interessati diversi diritti esercitabili contattando il Titolare o il DPO ai recapiti indicati al punto 1 della presente informativa. Tra i diritti esercitabili, purché ne ricorrano i presupposti di volta in volta previsti dalla normativa (in particolare, artt. 15 e seguenti del Regolamento) vi sono: il diritto di conoscere se la Fondazione ha in corso trattamenti di dati personali che riguardano l'Interessato e, in tal caso, di avere accesso ai dati oggetto del trattamento e alle informazioni a questo relative; il diritto alla rettifica dei dati personali inesatti che riguardano l'interessato e/o all'integrazione di quelli incompleti; il diritto alla cancellazione dei dati personali che riguardano l'interessato; il diritto alla limitazione del trattamento; il diritto di opporsi al trattamento; il diritto alla portabilità dei dati personali; il diritto di revocare il consenso in qualsiasi momento, senza che ciò pregiudichi la liceità del trattamento, basato sul consenso, effettuato prima della revoca. Per ricevere maggiori informazioni sui diritti esercitabili, ciascun Interessato può rivolgersi direttamente al Titolare o al DPO. In ogni caso, l'Interessato ha anche il diritto di presentare un formale Reclamo all'Autorità garante per la protezione dei dati personali, secondo le modalità reperibili sul sito internet www.garanteprivacy.it


Humanitas Mirasole s.p.a.
Società unipersonale
Società soggetta a direzione e coordinamento di Humanitas s.p.a.
*Sede legale e operativa*
IRCCS Istituto Clinico Humanitas
Via Manzoni 56
20089 Rozzano (MI)
Tel. 02.8224.1
Capitale sociale
€ 13.840.000 i.v.
Gruppo IVA Humanitas
P. IVA 10982360967
N. Iscr. Reg. Imprese di Milano, Monza Brianza, Lodi
C.F. 10125410158
N. Iscr. REA 1352145
Sistema Sanitario Regione Lombardia

TRANSCAN Call 2021

**Periodic Report**

## Project Information

**Project number** TRANSCAN-2021-133-LipidMac

**Project acronym** LipidMac

**Project title** Exploiting lipid-laden macrophages to overcome resistance to cancer immunotherapy

**Project proposal** *

transcan2021-133_project_description_LipidMac.pdf
(24/02/2024, 5868.71 kb)

**Project duration (months)** 36 months

**Project starting date** 01/01/2023

**Consortium Agreement signed (date)** 21/03/2023

**Total budget of the project (EUR)** 1.188.345,00

**Period covered by this report** 01/01/2023 - 01/01/2024

**Periodic report no.** 1st

**Date of submission of the periodic report** 14th of March, 2024

**Project website (if any)**

**Project social media (if any)**

**Name of the Coordinator** Diletta Di Mitri

**Email of the Coordinator** diletta.di_mitri@humanitasresearch.it

## Consortium composition

### 1. Project Coordinator (P1)

| Organisation details | Principal Investigator (PI - Project Leader) |
|---|---|
| **Organisation country**<br>Italy | **First name**<br>Diletta |
| **Organisation region (IF APPLICABLE)**<br>Lombardia | **Last name**<br>Di Mitri |
| **Organisation name**<br>IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA | **Gender**<br>Female |
| **Type of organisation**<br>Clinical/hospital/health organisation | **Involved in WPs**<br>1-2-3 |
| **Type of sector** | **Project funding organisations** |

| | |
|---|---|
| Private | FRBB |

## 2. Partner 2 (P2)

| Organisation details | Principal Investigator (PI - P2) |
|---|---|
| **Organisation country**<br>Italy | **First name**<br>Giovanni |
| **Organisation region (IF APPLICABLE)**<br>Lazio | **Last name**<br>Scambia |
| **Organisation name**<br>Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS | **Gender**<br>Male |
| **Type of organisation**<br>Clinical/hospital/health organisation | **Involved in WPs**<br>1-3 |
| **Type of sector**<br>Private | **Project funding organisations**<br>Ministero della salute |

## 3. Partner 3 (P3)

| Organisation details | Principal Investigator (PI - P3) |
|---|---|
| **Organisation country**<br>Canada | **First name**<br>Daniela |
| **Organisation region (IF APPLICABLE)** | **Last name**<br>Quail |
| **Organisation name**<br>The royal institution for the advancement for learning/McGill university | **Gender**<br>Female |
| **Type of organisation**<br>Research organisation | **Involved in WPs**<br>1 -2-3 |
| **Type of sector**<br>Public | **Project funding organisations**<br>CIHR |

## 4. Partner 4 (P4)

| Organisation details | Principal Investigator (PI - P4) |
|---|---|
| **Organisation country**<br>Spain | **First name**<br>María |
| **Organisation region (IF APPLICABLE)** | **Last name**<br>Casanova-Acebes |
| **Organisation name** | |

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO.

**Type of organisation**
Research organisation

**Type of sector**
Public

**Gender**
Female

**Involved in WPs**
1-2-3

**Project funding organisations**
Instituto de Salud Carlos III

## Consortium details

**Has there been any change in the consortium composition since the start of the project?**
No

**Previous experience in working together within the consortium**
(select the appropriate option) None, we are working together for the first time

## Progress Report

**Summary of Progress against Objectives**

Describe the work performed during the period and assess it with respect to the initial work plan.
- Summary of the project and objectives included in the initial research proposal
- Main results, in particular highlighting the main scientific/technical achievements of the project, its contribution to the State of the Art and its impact
- Conclusions

The primary objective of this project is to elucidate the role of a metabolically altered subset of macrophages, referred to as LLMs, in cancer. The research teams involved will investigate the immunoregulatory and pro-tumoral functions of LLMs in ovarian, prostate, and breast cancers, aiming to understand how these macrophages influence cancer resistance to immunotherapies such as ICB (immune checkpoint blockade). Our hypothesis posits that LLMs adopt an immunoregulatory state that fosters T cell dysfunction within the tumor microenvironment (TME), thereby limiting the efficacy of ICB. Consequently, we anticipate that targeting LLMs will augment the therapeutic response to cancer treatment. To address this hypothesis, we have outlined the following aims:

Aim 1. Identify the role of LLM in ICB resistance in cancer patients
Aim 2. Characterize the identify of LLM and their role in anti-tumor immunity
Aim 3. Define how LLM and ICB efficacy are impacted by diet and obesity

To date, the research teams have made significant progress in addressing the objectives outlined in the project proposal. In the following paragraphs I will summarize the main findings form the first 1 year since the starting of the project.

Aim1: Identify the role of LLM in ICB resistance.

WP1.1. Our initial focus has been on characterizing the spatial immune composition of tissues from the ovarian cancer patients enrolled in the MITO27 trial. MITO27 is a single arm phase 2 prospective trial from the Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS aimed to include 100 platinum-resistant ovarian, Fallopian tube or primary peritoneal cancer patients characterized by CPS>1, on Pembrolizumab (anti-PD1) until progression of disease. To date all 100 patients have been enrolled in the trail and tissues from 67 patients have been selected and collected by Scambia's group and sent to Di Mitri group for imaging analysis. In detail, we utilized immunofluorescence staining on formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor tissues targeting ADFP+, CD68, Ki67, PanCytokeratin, and nuclei (DAPI) to discern tumor cells and LLMs infiltrating the tumoral tissues (see Fig 1A, Adipophilin and CD68). Analysis of samples from 4 responders and 5 non-responders (respectively ICBR vs ICBNR) revealed the absence of LLMs in tumors of ICBR, while LLM presence was detected in 3 out of 5 ICBNR. Immunofluorescence analysis have been extended to all patients for which ovarian tissues are available. Acquisition of stained sections is ongoing, we expect results of the analysis within 3 months from the present report.

WP1.2. Spatial analysis of LLM. To delve deeper into the spatial localization of immune cells within the tumoral tissue of cancer patients, we specifically chose FFPE samples form 2 ICBR and 2 ICBNR and we employed the Visium Cytassist technology that makes it possible the transcriptional analysis of cell subsets within the tissue (Fig. 1B). The spatial evaluation will be integrated with the scRNAseq analysis on the same tissue samples, that is currently running. Sequencing of libraries and analysis of data will be completed during the second year of the project. In parallel, as proposed in the original project, we are exploring cellular interactions and spatial distribution of immune cells and LLMs in tumors from MITO27 patients by imaging mass cytometry (IMC). IMC has been completed for 4 ICBR and 5 ICBNR and image acquisition is ongoing. We expect results from these analyses beginning in year 2.  As a complementary approach to IMC analysis of ovarian tumors from

patients enrolled on ICB, we had proposed to quantify LLM in biobanked tumor samples from other types of cancer. IMC staining has now been completed for a tissue microarray of >800 breast cancer samples (collaboration with Dr. Morag Park) and image acquisition is ongoing (1 sample requires 2 hrs of instrument acquisition time) (see Fig 1C). We also have detailed clinical information for these samples including body mass index (relates to objectives in Aim 3 on diet and obesity), and a subset of patients has also been fully characterized for their pattern of immune infiltration (i.e. immune-excluded, fully-infiltrated, margin-restricted) which is an indicator of ICB response. We expect results from these analyses beginning in year 2 and extending into year 3 (IMC acquisition ahead of schedule; schedule for analysis remains as originally projected).

WP1.3. The activities for this WP have been scheduled for the 3rd year of the project in the original planning.

Aim2: Characterize the identity of LLM and their role in anti-tumor immunity.

WP2.1. To analyze which macrophage population preferentially uptakes lipids in the tumor microenvironment of Upk10 ovarian tumors we have established an imaging pipeline that allows the quantification of LLMs in macrophages that derive from Tet2 clones (F4/80+DsRed+) and macrophages which are resident (F4/80+DsRed-). In our preliminary quantifications, we found no preferential uptake in macrophages derived from adult hematopoiesis (DsRed+) when compared to the resident compartment (DsRed-). We have set up imaging detection methods for LLMs both using adipophilin (which reveals non-phosphorylated lipids) and BODIPY (revealing non-polar intracellular lipids). We are currently including more samples to quantify LLMs using adipophilin, as in our experience this marker will render more specificity for LLMs quantification and detection. Importantly, to determine whether lipids are stored in lysosomes or whether they are non-associated with organelle structures in macrophages, we optimized the labeling of LAMP-1 (lysosomal associated membrane protein 1) together with adipophilin. Our preliminary results revealed that most lipids are accumulated in lysosomal structures, suggesting that lysosomal lipid accumulation in tumor-associated macrophages can promote ovarian cancer.
Next, to explore the dynamic behavior of macrophages in Upk10 ovarian tumors and interrogate whether the LLM phenotype impairs motility in these cells, we performed intravital imaging (IVM) in Upk10YFP-expressing tumors. While we did not observe major dynamic defects in tumor-associated macrophages, we confirmed the major presence of these cells in the TME, as well as the abundant vasculature and infiltration of neutrophils present in this model.
Lastly, to determine if CHip (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) contributes to ovarian cancer progression, we performed bone marrow chimeras from WT groups (WT: WTDsRed) and Tet2KO mice (WT: Tet2KO-DsRed). We found that Tet2-derived clones promote immunosuppression and drive expansion of ovarian tumors. To investigate the molecular mechanism behind it in the next months we will be performing scRNAseq on WT vs Tet2-tumor bearing mice.
As part of Aim 2.1, our objective was also to establish mouse models for ovarian cancer (OC), prostate cancer (PCa), and breast cancer (BC) to characterize the identity of LLMs using bulk RNA sequencing and flow cytometry. To achieve this, we established the following mouse models: PCa - orthotopic implantation of Pten-/-; Trp53-/- syngeneic tumor cell line in the prostate of C57BL/6 mice; OC - orthotopic implantation of the Upk10 syngeneic tumor cell line in the bursa of ovaries of C57BL/6 mice; BC - implantation of the 4T1 syngeneic tumor cell line in the mammary fat pad of C57BL/6 mice. For the PCa and BC models, we conducted flow cytometry analysis of the immune infiltrate and we sorted Bodipy+ F480+ (LLMs) and Bodipy- F480+ (no lipid accumulation) tumor-infiltrating macrophages for mRNA sequencing. Initial analysis revealed significant phenotypic and transcriptional differences between LLMs and non-lipid macrophages (Fig. 1D-E). The Gene Set Enrichment Analysis of Differentially Expressed Genes (DEGs) revealed pathways linked to extracellular matrix remodeling, which warrant further investigation (Fig. 1F). Integrating results from mRNA sequencing on sorted macrophages across the three models, we will identify top modulated genes. These genes will serve as targets for genetic screening using a CRISPR Cas9-based knockout library, as outlined in WP2.2.

WP2.2. As part of Aim 2, our plan involved conducting a CRISPR Cas9 genome-wide screening to elucidate mechanisms of lipid intake by macrophages. We have now refined our experimental strategy and the screening will be set up during year 2 (see “deviations” below).

WP2.3. The activities for this WP have been scheduled for the 3rd year of the project in the original planning.

Aim 3: Define how LLM and ICB efficacy are impacted by diet and obesity

WP3.1. Assess the role of dietary fat on LLM frequency in vivo. We (re)generated a panel of custom-designed diets with altered sources of dietary fat (45% fat from flaxseed oil, corn oil, olive oil, soybean oil, fish oil, butter, palm oil, avocado oil and pork lard compared to a 10% low fat control diet). This was done in consultation with Research Diets Inc. We have administered these diets to cohorts of both male and female mice, and collected a variety of tissues for histology (Fig. 1G). Using immunohistochemistry, we are now in the process of quantifying LLM in each of these models within the tissue sites in question (breast, prostate, ovarian). Based on our interest in immunotherapy, we will also characterize the lymphocyte compartment including effector T cell distribution. We spent year 1 characterizing these models, including the frequency of crown-like structures within adipose tissue which contain LLM, and we anticipate our final results from these trials in the next ~2 months.

WP3.2. Diet & LLM development and immunoregulation. We have not yet started these experiments; our plans for year 2 are to initiate diet trials and do a deeper characterization of myelopoiesis and markers of immunoregulation within the macrophage compartment (these experiments are ongoing). We expect results from these experiments in year 2 (schedule for WP3.2 delayed by 1 reporting period). However, in the meantime we have begun experiments comparing low fat and high fat (pork lard) diet models on clonal hematopoiesis through our team members in Spain (Casanova-Acebes).

WP3.3. Diet, LLM & ICB. We have not yet started these experiments; ongoing experiments are currently evaluating the effects of the custom diet panel on immunotherapy efficacy (anti-PD-1). We predict that diets from WP3.1 that yield high LLM will coincide with impaired immunotherapy responses. To prove this functionally, LLM will be depleted in to rescue ICB efficacy. We expect results from these experiments in years 2-3 (schedule remains as originally projected).

**Publishable summary**

Please provide a brief summary of the project in layman's terms(maximum one page). We inform you that the lay summary may be published on the TRANSCAN-3 website, newsletters, etc.

The LipidMac Transcan3 project aims to elucidate the role of a metabolically unique subset of tumor associated macrophages, referred to as

LLMs, particularly focusing on ovarian, prostate, and breast cancers, and how they influence resistance to immunotherapies including immune checkpoint blockade (ICB). During the first year the project the teams made significant progress in characterizing the spatial immune composition of tumors in ovarian cancer patients enrolled in the MITO27 trial, a single arm phase 2 prospective trial aimed to include 100 platinum-resistant ovarian, Fallopian tube or primary peritoneal ovarian cancer patients. High dimensional approaches, including spatial transcriptomics, scRNAseq and Image mass cytometry (IMC), have being utilized to investigate the spatial localization of LLMs and their interaction with the tumor microenvironment, in consideration of patient's response to ICB. In parallel, mouse models of prostate, ovarian and breast cancer, have been established to dissect the ontogeny of LLMs, the mechanisms that regulate lipid intake and accumulation by LLMs, and the consequence of lipid engulfment on the functional state of macrophages. Finally, the impact of different dietary fat sources on the frequency of LLMs in mouse cancer models has been investigated. In summary, the initial results from the first year have shed light on the characteristics of LLMs in both human and mouse models. Future analyses are anticipated to elucidate the involvement of LLMs in therapy resistance and unveil potential therapeutic strategies for targeting them within tumors.

**Deviations**

Describe any deviations or nature of the difficulties encountered (e.g., technical deadlock, service provider default, failure to meet deadlines, etc); the proposed corrective actions; and, any foreseen need for a contractual project content revision or duration extension.

Delayed milestones.
Aim2. As part of Aim 2, our plan involved conducting a CRISPR Cas9 genome-wide screening to elucidate mechanisms of lipid intake by macrophages. We have refined our experimental strategy and we decided to select approximately 1000 genes of interest from our bulk mRNA sequencing data obtained from sorted LLMs across the OC, PCa, and BC models (refer to AIM 2.1). Consequently, the initiation of the screening process will commence upon completion of the mRNA data analysis. We believe that this slight delay in setting up the screening is outweighed by the enhanced focus and robustness of our new strategy.
Aim 3. Aim 3 is largely being led by our Canadian team member (Quail). In our initial application, we had completed a comprehensive characterization of 12 custom diets that would be the focus of Aim 3. This included single cell RNA-seq, metagenomics, ICB efficacy, and immune cell profiling via spectral flow cytometry. However, we recently learned that these diets were illegally shipped across the Canadian border as they contained beef products that were prohibited (this was an error from the vendor who incorrectly reported the ingredients to customs for more than a year). This has caused unanticipated delays for Aim 3 as we have had to re-design these diets from scratch. However, the new panel we have designed is much more tailored to our specific interest in dietary fat as a source of lipids in LLM, therefore we anticipate that this new model will be superior to what was originally proposed. We have already completed initial trials with these diets and do not expect any additional delays from here, and have more than enough time in the remainder of the funding period to complete our intended goals.

**Objectives achievement**

The project has achieved most of its objectives and technical goals for the period with relatively minor deviations

**How much of the total amount of the work plan has been performed?**

Please fill in the table below, add/suppress lines as necessary.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | **Project as a whole** | [-] 0-20% | [X] 21-40% | [-] 41-60% | [-] 61-80% | [-] 81-100% |
| **2** | WP 1 | [-] 0-20% | [-] 21-40% | [X] 41-60% | [-] 61-80% | [-] 81-100% |
| **3** | WP 2 | [-] 0-20% | [X] 21-40% | [-] 41-60% | [-] 61-80% | [-] 81-100% |
| **4** | WP 3 | [-] 0-20% | [X] 21-40% | [-] 41-60% | [-] 61-80% | [-] 81-100% |

## High-resolution figures

**High-resolution figures must be uploaded. The format for figure submission is jpg/tiff**

### Figure N° 1

**Figure description** *

Figure 1_first year report

**Figure file** *

Figure Report Transcan3.tif
(14/03/2024, 512.84 kb)

## Milestones

**Please include the complete list of the milestones of the project, including those due for the last reporting period, if applicable.**

### Record N° 1

**Work Package Number**
1

**Milestones**
MITO 27 sample banking
Histological analysis of LLM
scRNAseq and IMC
Spatial data analysis

**Partners involved**
IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (P2)

**Due month**
24

**Completed**
Not yet

**Description of the progress for delayed milestones**
Please explain the reasons for non-completion and the impact on achieving the overall objectives of the project. Description should not be more than ½ page for each deliverable.

We completed the sample banking and the histological analysis. scRNAseq and IMC have been started and are ongoing, as well as spatial analysis. These milestones are not delayed as they were scheduled for year 2.

### Record N° 2

**Work Package Number**
2

**Milestones**
Analysis of LLM immuneregulation
FAte-mapping experiments

**Partners involved**
IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. (P4)

**Due month**
12

**Completed**
Yes

### Record N° 3

**Work Package Number**
2

**Milestones**
Lipidomics and CRISPR screening
Targeting LLMs in vivo

**Partners involved**
IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. (P4)
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)

**Due month**
36

**Completed**
Not yet

**Description of the progress for delayed milestones**
Please explain the reasons for non-completion and the impact on achieving the overall objectives of the project. Description should not be more than ½ page for each deliverable.

These milestones were scheduled for year 2 and 3

## Record N° 4

**Work Package Number**
3

**Milestones**
Diet models and LLM analysis

**Partners involved**
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. (P4)
IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)

**Due month**
12

**Completed**
Yes

## Record N° 5

**Work Package Number**
3

**Milestones**
Diet regulation of LLM identity and origin
Targeting LLM via diet combined with ICB

**Partners involved**
IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. (P4)

**Due month**
24-36

**Completed**

Not yet

**Description of the progress for delayed milestones**

Please explain the reasons for non-completion and the impact on achieving the overall objectives of the project. Description should not be more than ½ page for each deliverable.

These milestones were scheduled for year 2 and 3. Change of original plans for the diet selection have been discussed in the report (under paragraph "deviations")

## Ethics

**Did your project undergo an Ethics Review (and/or Screening)?**

Yes

**If Yes, describe the progress of compliance with the relevant Ethics Review/Screening**

The development of the mouse models has been discussed with the local Ethical Committee, and authorization for the experiments has been obtained..

## Data Management Plan

**Has a Data Management Plan been produced?**

Yes

**If yes, do you intend to publish this plan?**

No

## Problems

**Have you had any relevant problems with the implementation of the work plan?**

No

## Meetings

**Please list the project meetings face-to-face and/or virtual held in this reporting period**

### Record N° 1

**Meeting type involving at least two partners of the project**

(e.g. consortium meetings, WP meetings, workshops, or others)

Joint lab meetings

**Main purpose**

Participants met in the following joint lab meetings during the year 2023 (from remote) to discuss the advancement of the working plan related to each Unit:

- Thurs Jan 25
- Thurs Mar 21
- Thurs May 16
- Thurs Jul 18
- Thurs Sept 19

**Partners involved**

IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (P2)
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. (P4)

## Record N° 2

**Meeting type involving at least two partners of the project**

(e.g. consortium meetings, WP meetings, workshops, or others)

Coordinated attendance at conferences

**Main purpose**

The participants coordinated in order to attend the following conferences:
- ESMO MAP 2023, Paris France (Casanova-Acebes, Quail, Di Mitri)
- Keystone Symposia, Myeloid Cell Diversity (Quail, Di Mitri)

**Partners involved**

IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. (P4)

## Record N° 3

**Meeting type involving at least two partners of the project**

(e.g. consortium meetings, WP meetings, workshops, or others)

Training activity

**Main purpose**

Giulia Marelli (postdoc in Di Mitri's lab) and Juliette Wilson-Sanchez (from Quail's lab) joined Casanova's lab at CNIO in Madrid, Spain, on 8th March 2024 for a training session on the establishment of the orthotopic ovarian mouse model.

**Partners involved**

IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. (P4)

# Young researchers

**Please indicate the young researchers involved so far in the project, and for those interested in receiving information on networking activities from TRANSCAN-3, please add their e-mail**

## Record N° 1

**Career level of young researchers** *

PhD student

**Email**

If they are interested in receiving information on networking activities from TRANSCAN-3

elisabetta.diana@humanitasresear ch.it

**Name** *

Elisabetta Diana

## Record N° 2

**Career level of young researchers** *

PhD student

**Email**

If they are interested in receiving information on networking activities from TRANSCAN-3

juliette.wilsonsanchez@mail.mcgi ll.ca

**Name** *

Juliette Wilson-Sanchez

## Record N° 3

**Career level of young researchers** *

Early career researcher (2-7 years after PhD)

**Email**

If they are interested in receiving information on networking activities from TRANSCAN-3

giulia.marelli@humanitasresearch .it

**Name** *

Giulia Marelli

## Record N° 4

**Career level of young researchers** *

Early career researcher (2-7 years after PhD)

**Email**

If they are interested in receiving information on networking activities from TRANSCAN-3

**Name** *

Sarai Martínez Pacheco

# Communication and Dissemination of results

## Record N° 1

**Type of activity***

Presentation at international scientific event

**Type**

**Partners involved***

IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)

**Where***

Canada, Banff

**Link***

https://www.keystonesymposia.org/conferences/conference-listing/meeting/pricing/a32024

**Date***

29/03/2024

**Notes**

Presentation at conferences, Di Mitri Diletta and Daniela Quail (co-organizer)

**Description***

Jan 2024, Keystone Symposia, Myeloid Cell Diversity: Fundamental Biology to Disease, Banff, Canada. Oral presentation at conferences, by Di Mitri Diletta and Daniela Quail (co-organizer).

## Record N° 2

**Type of activity***
Presentation at national scientific event

**Partners involved***
IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)

**Date***
23/11/2023

**Description***
HIGHLIGHTS IN GINECOLOGIA ONCOLOGICA
Oral presentation by Diletta Di Mitri

**Type**

**Where***
Camogli Italy

**Link***
https://www.accmed.org/interviste-e-anteprime/highlights-in-ginecologia-oncologica

**Notes**

## Record N° 3

**Type of activity***
Presentation at international scientific event

**Partners involved***
IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1)
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. (P4)

**Date***
04/10/2023

**Description***
Nov 2023, ESMO Molecular Analysis for Precision Oncology, Paris, France. oral presentation by Diletta Di Mitri, Daniela Quail, Maria Casanova Acebes.

**Type**

**Where***
Paris, France

**Link***
https://www.esmo.org/meeting-calendar/past-meetings/molecular-analysis-for-precision-oncology-congress-2023

**Notes**

## Record N° 4

**Type of activity***
Presentation at international scientific event

**Partners involved***
The royal institution for the advancement for learning/McGill university (P3)

**Date***
01/08/2023

**Description***
Aug 2023, Salk Institute annual symposium, Mechanisms and Models of Cancer, La Jolla, USA. Oral presentation by Daniela Quail.

**Type**

**Where***
La Jolla, USA

**Link***
https://www.salk.edu/events/science-events/mechanisms-and-models-of-cancer-2023/

**Notes**

## Scientific publications

**Please note: only publications acknowledging TRANSCAN-3 funding shall be listed.**

### Record N° 1

**Type of Publication**
Peer-reviewed articles

**Title of the scientific publication**
Decoding the tumor microenvironment with spatial technologies.

**DOI**
10.1038/s41590-023-01678-9

**Authors**
please specify also the affiliation

Logan A Walsh, Daniela F Quail
Rosalind and Morris Goodman Cancer Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

**Title of the journal or equivalent, number, date, relevant pages**
Nature Immunology

**Publisher, Place of Publication**
Nature

**Year**
2023

**Is/Will open access provided to this publication?**
Yes

**Journal Impact Factor**
31,25

### Record N° 2

**Type of Publication**
Peer-reviewed articles

**Title of the scientific publication**
Lifestyle and host determinants of antitumor immunity and cancer health disparities

**DOI**
10.1016/j.trecan.2023.08.007

**Authors**
please specify also the affiliation

Daniela F Quail
Rosalind and Morris Goodman Cancer Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

**Title of the journal or equivalent, number, date, relevant pages**
Trends Cancer

**Publisher, Place of Publication**
Cell press

**Year**
2023

**Is/Will open access provided to this publication?**
Yes

**Journal Impact Factor**
184,00

## Impact of the project results

**Please tick and describe the major achievements of the consortium.**

[-] **Launching a new product**

[-] **Generation of novel model systems (animal or cellular)**

[–] **Launching a new service**

[–] **Implementation of new methodologies/method/process**

[–] **Creation of a platform available to a community**

[–] **Identification of new genes**

[–] **Development of innovative screening systems**

[X] **Identification and characterisation of biomarkers**

The teams are performing high dimensional technologies to identify novel biomarkers predictive of response to immunotherapies

[–] **Validation of biomarkers**

[X] **Development of innovative therapies**

The results of the project will lead to the development of novel combinatorial approaches to treat cancer

[–] **New medical treatments**

[–] **New medical devices/equipment**

[–] **Prevention**

[–] **LICENCES**

[–] **CREATION OF A NEW ENTERPRISE**

[–] **Other**

## Capacity building - Mobility (if applicable)

**Please, list below the mobility of human resources between partners occurred within the framework of this project (academic staff, PhD students, master students, undergraduate students, etc.)**

## Capacity building - Jobs (if applicable)

**Please list below the number of jobs created within the framework of the current project (Post-Doc fellowships & Contracts)**

### Record N° 1

**Partner** *

IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humantas Mirasole SPA (P1) - Italy

**Name** *

Giulia Marelli

**Type** *

Contract

**Gender** *

F

**New/ Continuation** *

Continuation

**Duration of the fellowship/contract** (months/years) *

36 months

## Stakeholder engagement

**Briefly describe the activities implemented to involve**
**a) patients 'organisations**
**b) civil society (open days, events)**
**c) policy makers**
**d) industry and innovators**

## Patents

**Have any of your project results been patented or licensed either nationally, at EU level or internationally?**

**If you consider relevant, please provide additional details concerning the patents, licences and other outputs**

If details need to be treated confidentially, please indicate as such.

## Added value of cooperation in a consortium

**Added value of the collaboration in the transnational project is** *

Higher than expected

**In the field below please describe the expectancy fulfilment based on actual outcomes of the project**

Free text (max. 250 words for annual reports; max 500 words for final report)

It is important to highlight that the level of cooperation within the consortium exceeded our initial expectations. Specifically, we actively exchanged data and collaborated in the interpretation of results. Additionally, we shared data for analysis, leveraging each other's expertise effectively. Moreover, we organized a training session to exchange knowledge and expertise in methods, further enhancing the synergy within the consortium.

## New collaborations

**Have new collaborations been made with groups outside the consortium, since the project started, due to this project?** *

Yes

**Please indicate how many new collaborations have been made** *

2

**Has the consortium or any consortium partners applied to other Calls due to this project?** *

Yes

**Please indicate How many proposals were submitted in Transnational calls***

0

**Please indicate How many proposals were granted in Transnational calls***

0

**Please indicate How many proposals were submitted in National calls***

3

**Please indicate How many proposals were granted in National calls***

2

[redacted]

INAIL
ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO

INPS
Istituto Nazionale Previdenza Sociale

# Durc On Line

| Numero Protocollo | INAIL_45713275 | Data richiesta | 03/10/2024 | Scadenza validità | 31/01/2025 |
|---|---|---|---|---|---|

| | |
|---|---|
| Denominazione/ragione sociale | HUMANITAS MIRASOLE SPA |
| Codice fiscale | 10125410158 |
| Sede legale | VIA ALESSANDRO MANZONI, 56 20089 ROZZANO (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.