

DECRETO N. 99

del 10/10/2024

OGGETTO: BANDO EJP RD JOINT TRANSNATIONAL CALL FOR PROPOSALS 2019 — EROGAZIONE IN FAVORE DI IFOM – ISTITUTO FONDAZIONE DI ONCOLOGIA MOLECOLARE, PARTNER NR. 1 DEL PROGETTO ACRONIMO PROGERIA (EJPRD19-206) DELLA RATA FINALE PARI A **€ 62.792,26**, di cui € 2511,69 CHE FRRB VERSERA' ALL'ERARIO A TITOLO DI RITENUTA 4% (CUP B48D20000050002)

*L'atto si compone di 29 pagine  
di cui 23 pagine di allegati*

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

### PREMESSO CHE:

- IFOM – Istituto Fondazione Di Oncologia Molecolare ETS (di seguito “Beneficiario”), Partner nr. 1 del progetto transnazionale dal titolo “*The rarest of the rare – exploring noncoding RNA in the disease pathogenesis of Hutchinson-Gilford PROGERIA syndrome*”, Acronimo PROGERIA (EJPRD19-206), Responsabile scientifico Dr. Fabrizio d'Adda di Fagagna, è risultato tra i progetti ammessi a finanziamento in risposta al programma europeo ERA Permed, Bando JTC 2019 per un importo complessivo assegnato pari a **€ 349.600,00**;
- il Beneficiario ha inviato, a FRRB, a mezzo PEC, in data 09.01.2020 (Prot. nr. 20200003E) 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 PROGERIA (EJPRD19-206) ha avuto avvio in data **01.05.2020** per una durata di 36 mesi, come comunicato dal Responsabile Scientifico con PEC del 24.01.2020 (Prot. nr. 20200018E) e riportato nella Convenzione stipulata tra FRRB e la IFOM – Istituto Fondazione Di Oncologia Molecolare ETS;
- 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. 43 del 24.09.2020 la quota di anticipo pari al 30 % del contributo totale assegnato al Partner nr. 1, per un

importo pari a **€ 104.880,00**;

- Al termine della prima e della seconda annualità il Beneficiario ha inviato due rendiconti per importi inferiori a quanto corrisposto a titolo di anticipo e, pertanto, FRRB non ha effettuato alcuna erogazione;
- FRRB ha erogato con Decreto del Direttore Generale di FRRB nr. 50 del 20.07.2023 una quota pari a **172.747,17€**;

#### VISTI:

- la scheda di rendicontazione economica (*Financial report*) contenente il dettaglio dei costi sostenuti dal Beneficiario nel corso dei sei mesi di proroga delle attività pari a **€ 62.792,26** (*Reporting period 01/05/2023-31/10/2023*) (**Allegato 1**);
- la richiesta di erogazione pervenuta in data 03.07.2024 (PEC Prot. Nr. 20240232E) per un importo complessivo pari a **€ 62.792,26** di cui € 2511,69 che FRRB verserà all'erario a titolo di ritenuta 4% (**Allegato 2**);
- il Codice Unico di Progetto (CUP) B48D20000050002, generato dal Beneficiario in fase di avvio del progetto;
- la dichiarazione resa dal Beneficiario in merito all'applicazione della ritenuta del 4% (**Allegato 3**)

#### CONSIDERATO 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 PROGERIA, la seguente richiesta di informazione antimafia:
  - protocollo nr. PR\_MIUTG\_Ingresso\_0287007\_20240911 del 11.09.2024 per IFOM – Istituto Fondazione Di Oncologia Molecolare ETS con sede legale Milano Via

Adamello, nr. 16;

- 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;

#### **CONSIDERATO CHE:**

- il Responsabile scientifico del progetto ha trasmesso a FRRB la relazione scientifica finale del progetto (**Allegato 4**);

#### **VERIFICATA:**

- la regolarità contributiva dell'ente assegnatario del contributo – IFOM – Istituto Fondazione Di Oncologia Molecolare ETS – tramite DURC inviato da IFOM (**Allegato 5**);

#### **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 nr. XI/1016 del 17.12.2018 con la quale è stato approvato lo schema di Accordo di collaborazione tra FRRB e la Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia;
- la DGR n. XI/1106 del 19.12.2018 con la quale è stato approvato il Piano di Azione 2018 che prevede, al suo interno, l'allocazione fino ad un massimo di € 1.300.000,00 per la

partecipazione di FRRB programma europeo European Joint Programme on Rare on Diseases (EJP RD) Bando JTC 2019;

- la DGR n. XI/5786 del 21.12.2021 con la quale è stato approvato il nuovo Statuto di FRRB;

#### 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 IFOM – Istituto Fondazione Di Oncologia Molecolare ETS, con sede legale in Milano, via Adamello nr. 16, di una rata finale di pagamento pari a **€ 62.792,26**, in relazione al progetto dal titolo "*The rarest of the rare – exploring non-coding RNA in the disease pathogenesis of Hutchinson-Gilford progeria syndrome*", Acronimo PROGERIA (EJPRD19-206), Responsabile Scientifico

Dr. Fabrizio d'Adda di Fagagna, di cui € 2511,69 che FRRB verserà all'erario a titolo di ritenuta 4% (CUP B48D20000050002);

2. di riservarsi la revoca del presente provvedimento ai sensi dell'art. 92 comma 3 del D. Lgs. 159/2011.

IL DIRETTORE GENERALE  
Veronica Comi

Veronica  
Comi  
10.10.2024  
14:45:26  
GMT+02:00



NAME OF LOMBARDY BENEFICIARY IFOM ETS - Istituto Fondazione di Oncologia Molecolare ETS

NAME OF PRINCIPAL INVESTIGATOR Fabrizio d'Adda di Fagagna

PROJECT ID EJPRD19-206

CUP NUMBER B48D20000050002

REPORTING PERIOD (FROM-TO) 01/05/2023 - 31/10/2023

VAT RECOVERABLE? (YES/NO) NO

COST CATEGORIES	TOTAL BUDGET	REPORTING PERIOD 1	REPORTING PERIOD 2	REPORTING PERIOD 3	REPORTING PERIOD 4	TOTAL COST STATEMENT	DEVIATION FROM ORIGINAL BUDGET
TOTAL PERSONNEL COSTS	€ 115.280,00	€ 6.025,46	€ 36.149,36	€ 83.363,93	€ 0,00	€ 125.538,75	-€ 10.258,75
-Scientist					€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
-PhD Student					€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
-Technician					€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
-Other (please specify)					€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
CONSUMABLES	€ 137.700,00	€ 5.397,76	€ 25.159,78	€ 73.842,66	€ 29.404,10	€ 133.804,30	€ 3.895,70
EQUIPMENT (LEASING OR ON HIRE)					€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
STUDY/CLINICAL TRIAL					€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
TRAVEL & ACCOMODATION	€ 10.920,00	€ 0,00			€ 2.216,94	€ 2.216,94	€ 8.703,06
OTHER DIRECT COSTS	€ 24.100,00	€ 1.025,65	€ 391,38		€ 14.605,84	€ 16.022,87	€ 8.077,13
<b>SUBTOTALE</b>	<b>€ 288.000,00</b>	<b>€ 12.448,87</b>	<b>€ 61.700,52</b>	<b>€ 157.206,59</b>	<b>€ 46.226,88</b>	<b>€ 277.582,86</b>	<b>€ 10.417,14</b>
OVERHEADS	€ 57.600,00	€ 2.489,77	€ 12.340,10	€ 31.441,32	€ 9.245,38	€ 55.516,57	€ 2.083,43
SUBCONTRACTING COSTS	€ 4.000,00				€ 7.320,00	€ 7.320,00	-€ 3.320,00
<b>TOTAL REQUESTED BUDGET</b>	<b>€ 349.600,00</b>	<b>€ 14.938,64</b>	<b>€ 74.040,62</b>	<b>€ 188.647,91</b>	<b>€ 62.792,26</b>	<b>€ 340.419,43</b>	<b>€ 9.180,57</b>



**CONSUMABLES**

(Under this cost categories animal costs can be listed)

NAME	ITEM DESCRIPTION	INVOICE NR.	INVOICE DATE	PAYMENT DATE	EURO AMOUNT	EURO AMOUNT
ANTELLI SRL	CELL CULTURES	0006563/1	30/09/2023	30/11/2023	€ 40,00	€ 40,00
ANTELLI SRL	SHIPPING COSTS	0006563/1	30/09/2023	30/11/2023	€ 117,12	€ 117,12
BIO-RAD LABORATORIES SRL	BIOLOGICAL REAGENTS	2300033220	08/10/2023	27/12/2023	€ 141,52	€ 141,52
BIO-TECHNE SRL	ANTIBODIES	VND2302978	28/04/2023	30/05/2023	€ 1.110,20	€ 1.110,20
CARLO ERBA REAGENTS SRL	DNA/RNA REAGENTS	2123042086	18/10/2023	27/12/2023	€ 509,33	€ 509,33
CARLO ERBA REAGENTS SRL	SHIPPING COSTS	2123042086	18/10/2023	27/12/2023	€ 48,80	€ 48,80
EUROFINS GENOMICS SRL	OLIGONUCLEOTIDES	C2302577	04/10/2023	30/11/2023	€ 36,73	€ 36,73
EUROFINS GENOMICS SRL	OLIGONUCLEOTIDES	C2302577	04/10/2023	30/11/2023	€ 36,73	€ 36,73
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23038956	13/07/2023	02/10/2023	€ 1.123,45	€ 1.123,45
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	LABWARES	23038956	13/07/2023	02/10/2023	€ 97,97	€ 97,97
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23038956	13/07/2023	02/10/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CELL CULTURES	23038956	13/07/2023	02/10/2023	€ 925,43	€ 925,43
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23038956	13/07/2023	02/10/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23038956	13/07/2023	02/10/2023	€ 88,94	€ 88,94
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040910	21/07/2023	02/10/2023	€ 561,69	€ 561,69
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	LABWARES	23040910	21/07/2023	02/10/2023	€ 109,51	€ 109,51
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	LABWARES	23040910	21/07/2023	02/10/2023	€ 97,97	€ 97,97
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040910	21/07/2023	02/10/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040910	21/07/2023	02/10/2023	€ 88,94	€ 88,94
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040910	21/07/2023	02/10/2023	€ 394,07	€ 394,07
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040910	21/07/2023	02/10/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040910	21/07/2023	02/10/2023	€ 409,53	€ 409,53
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	LABWARES	23040910	21/07/2023	02/10/2023	€ 109,51	€ 109,51
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CHEMICAL REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 37,61	€ 37,61
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 409,53	€ 409,53
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CELL CULTURES	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 805,42	€ 805,42
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	BIOLOGICAL REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 194,49	€ 194,49
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 88,94	€ 88,94
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 394,07	€ 394,07
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055414	28/09/2023	02/11/2023	€ 88,94	€ 88,94
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23055416	28/09/2023	30/11/2023	€ 88,92	€ 88,92
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 177,20	€ 177,20
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	LABWARES	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 97,97	€ 97,97
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 88,94	€ 88,94
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 394,07	€ 394,07
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CHEMICAL REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 37,60	€ 37,60
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	LABWARES	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 99,02	€ 99,02
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23049346	04/09/2023	30/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	LABWARES	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 99,31	€ 99,31
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 1.123,45	€ 1.123,45
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 204,76	€ 204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 394,07	€ 394,07
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 561,72	€ 561,72
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CHEMICAL REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 9,78	€ 9,78
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	BIOLOGICAL REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 194,49	€ 194,49
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CHEMICAL REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€ 9,78	€ 9,78

LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CHEMICAL REAGENTS	23040913	21/07/2023	02/11/2023	€	75,20	€	75,20
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	LABWARES	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	99,02	€	99,02
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CELL CULTURES	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	925,43	€	925,43
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CHEMICAL REAGENTS	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	37,60	€	37,60
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	88,94	€	88,94
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	394,07	€	394,07
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	204,76	€	204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	177,17	€	177,17
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	88,94	€	88,94
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	394,07	€	394,07
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	DNA/RNA REAGENTS	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	204,76	€	204,76
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	CELL CULTURES	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	925,43	€	925,43
LIFE TECHNOLOGIES ITALIA	LABWARES	23062559	27/10/2023	27/12/2023	€	103,80	€	103,80
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,79	€	2,79
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,52	€	3,52
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,79	€	2,79
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,08	€	3,08
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,08	€	3,08
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,23	€	3,23
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,08	€	3,08
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,64	€	2,64
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,79	€	2,79
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,08	€	3,08
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,79	€	2,79
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,08	€	3,08
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,23	€	3,23
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,08	€	3,08
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,93	€	2,93
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	2,79	€	2,79
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230642211	27/07/2023	02/11/2023	€	3,52	€	3,52
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230646790	10/08/2023	27/12/2023	€	3,32	€	3,32
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230646790	10/08/2023	27/12/2023	€	4,30	€	4,30
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230646790	10/08/2023	27/12/2023	€	4,30	€	4,30
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230646790	10/08/2023	27/12/2023	€	4,30	€	4,30
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230651309	30/08/2023	27/12/2023	€	4,30	€	4,30
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230651309	30/08/2023	27/12/2023	€	3,91	€	3,91
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230651309	30/08/2023	27/12/2023	€	3,32	€	3,32
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230651309	30/08/2023	27/12/2023	€	4,10	€	4,10
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230651309	30/08/2023	27/12/2023	€	3,91	€	3,91
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230651309	30/08/2023	27/12/2023	€	4,10	€	4,10
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230651309	30/08/2023	27/12/2023	€	3,91	€	3,91
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230651309	30/08/2023	27/12/2023	€	3,52	€	3,52
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230661324	22/09/2023	27/12/2023	€	3,52	€	3,52
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230661324	22/09/2023	27/12/2023	€	3,08	€	3,08
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230661324	22/09/2023	27/12/2023	€	3,37	€	3,37
MERCK LIFE SCIENCE SRL	OLIGONUCLEOTIDES	8230661324	22/09/2023	27/12/2023	€	3,66	€	3,66
PROMEGA ITALIA SRL	DNA/RNA REAGENTS	2361004551	14/09/2023	03/11/2023	€	200,09	€	200,09
PROMEGA ITALIA SRL	DNA/RNA REAGENTS	2361004551	14/09/2023	03/11/2023	€	200,09	€	200,09
PRODOTTI GIANNI SRL	ANTIBODIES	A4370	09/05/2023	01/09/2023	€	1.321,26	€	1.321,26
PRODOTTI GIANNI SRL	ANTIBODIES	A4667	18/05/2023	01/09/2023	€	1.471,93	€	1.471,93
QIAGEN SRL	DNA/RNA REAGENTS	980296471	14/07/2023	03/11/2023	€	370,58	€	370,58
REVVITY ITALIA SPA	BIOLOGICAL REAGENTS	7223202363	19/09/2023	30/11/2023	€	326,35	€	326,35
REVVITY ITALIA SPA	BIOLOGICAL REAGENTS	7223202363	19/09/2023	30/11/2023	€	352,58	€	352,58

REVVITY ITALIA SPA	SHIPPING COSTS	7223202363	19/09/2023	30/11/2023	€	97,60	€	97,60
VODEN MEDICAL INSTRUMENTS	CELL CULTURES	3706	28/08/2023	03/11/2023	€	1.881,98	€	1.881,98
<b>TOTAL € AMOUNT</b>					<b>€</b>	<b>29.404,33</b>		<b>29.404,33</b>

**JIPMENT (LEASING OR ON HIRE)**

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

**TRAVEL AND ACCOMODATION**

Max 20% of direct costs

NAME	MOTIVATION	DESTINATION	PERIOD (FROM - TO)	EURO AMOUNT
Matteo Cabribini	FDA LAB RETREAT	ORTIGIA	14-18/10/2023	984,09
Fabrizio D'ADDA DI FAGAGNA	FDA LAB RETREAT	ORTIGIA	14-18/10/2023	795,41
Fabrizio D'ADDA DI FAGAGNA	FDA LAB RETREAT J.AGUADO - OSPITE	ORTIGIA	14-16/10/2023	136,90
Fabrizio D'ADDA DI FAGAGNA	EMBO-EMBL Mtg "The Aging Genome: from mechanism to disease"	Heidelberg	04-07/06/2023	300,54
<b>TOTAL € AMOUNT</b>				<b>2.216,94</b>

**SUBCONTRACTING**

Max 20% of direct costs

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

**OTHER DIRECT COSTS**

Publication costs can be listed here up to a maximum of 5% of direct costs

NAME	DESCRIPTION	INVOICE NR.	INVOICE DATE	EURO AMOUNT
COGENTECH	NGS SERVICE	1123000326	25/09/2023	12751,44
COGENTECH	NGS SERVICE	1123000326	25/09/2023	1854,4
<b>TOTAL € AMOUNT</b>				<b>14.605,84</b>

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  
Giovanni Azzone

Signature of the Beneficiary Legal Representative

Date, Place and Stamp:

**Firmato digitalmente da  
Giovanni Azzone**

SerialNumber = TINIT-ZZNGNN62S24F205O  
C = IT  
Signature date and time: 2024/02/29 15:04:26

**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](mailto:fondazioneregionalericercabiomedica@pec.it)

**OGGETTO: Richiesta di anticipo relativa al progetto ERAPERMED2022-212 (acronimo "PROGERIA")**

**TITOLO PROGETTO: The rarest of the rare – exploring non-coding RNA in the disease pathogenesis of Hutchinson-Gilford progeria syndrome**

**RESPONSABILE SCIENTIFICO: Dr. Fabrizio D'Adda di Fagana**

**CODICE CUP: B48D20000050002**

Il sottoscritto Giovanni Azzone, Nato a Milano il 24/11/1962 Residente a Milano in qualità di Rappresentante Legale dell'Ente IFOM ETS, Istituto Fondazione di Oncologia Molecolare partecipante al progetto in oggetto, con sede legale in comune di Milano CAP 20139, Via Adamello, nr. 16, prov. Milano, CODICE FISCALE/PARTITA IVA :04189730965/9735878015

INDIRIZZO E-MAIL

PEC: [ifomfondazione@pec.it](mailto:ifomfondazione@pec.it)

Mail: [grants-office@ifom.eu](mailto:grants-office@ifom.eu)

**CHIEDE**

l'erogazione della rata finale pari a € 62.792,26

Le coordinate per il versamento sono le seguenti:

Banca: Banca Popolare di Sondrio, 20123

Indirizzo: Via Santa Maria Fulcorina, 1 – Milano (IT)

Codice IBAN: IT87 0056 9601 6000 0002 0069 X23

Cordiali saluti,

Milano, 01/07/2024

Firmato digitalmente da

**Giovanni Azzone**

SerialNumber =  
TINIT-ZZNGNN62S24F2050  
C = IT  
Signature date and time:  
2024/07/01 16:30:44

F.to DIGITALMENTE DAL LEGALE RAPPRESENTANTE

(o suo delegato, ai sensi dell'Art. 24

del DLgs n. 82/2005)

## DICHIARAZIONE RITENUTA 4%

Il Sottoscritto Azzone Giovanni nato a [REDACTED], in qualità di rappresentante legale della società/ente: IFOM – ISTITUTO FONDAZIONE DI ONCOLOGIA MOLECOLARE ETS IN BREVE IFOM ETS, P. IVA 04189730965/Cod. Fiscale 97358780159 residente [REDACTED], 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

- 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; **(X 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)**

#### 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).

Milano, 01 Luglio 2024

Firma digitale

Firmato digitalmente da  
GIOVANNI AZZONE  
**Giovanni Azzone**

SerialNumber = TINIT-ZZNGNN62S24F205O  
C = IT  
Signature date and time: 2024/07/01 16:29:41

(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.

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%**

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, Piazza Città di Lombardia nr. 1 e in Bruxelles (BE), Casa della Lombardia nr. 2, Place du Champ de Mars - Tel. 02/67650166, e-mail [info@frb.it](mailto:info@frb.it), PEC [fondazioneregionalericercabiomedica@pec.it](mailto:fondazioneregionalericercabiomedica@pec.it), sito web [www.frb.it](http://www.frb.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@frb.it](mailto:privacy@frb.it) o alla PEC [dpo.frb@pec.it](mailto:dpo.frb@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.  **Destinatarî 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](http://www.garanteprivacy.it)

*Titolo progetto e acronimo:* The rarest of the rare – exploring non-coding RNA in the disease pathogenesis of Hutchinson-Gilford progeria syndrome” - PROGERIA

*ID Progetto:* EJPRD 19-206

*Ente Beneficiario:* Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “Carlo Besta”

*Responsabile Scientifico:* Dott.ssa Paola Cavalcante

*Codice CUP:* J44I20000540001

*Coordinatore:* Maria Eriksson, Dept of Biosciences and Nutrition, Center for Innovative Medicine, Karolinska Institutet

**Altri Partners:** Fabrizio D’Adda di Fagagna, DNA Damage Response and Cellular Senescence Laboratory, IFOM, Milano; Roland Foisner, Max F. Perutz Laboratories, Medical University di Vienna; Karima Djabali, Department of Dermatology, Technical University di Monaco.

### **Background e obiettivi del progetto:**

La Progeria o Sindrome di Hutchinson-Gilford è una malattia genetica rara caratterizzata da invecchiamento prematuro e accelerato a insorgenza post-natale. Nella maggior parte dei casi (>90%), la malattia è causata da una mutazione puntiforme (c.1824C>T, p.G608G) de novo nell’esone 11 del gene LMNA, codificante la lamina A, che causa un’alterazione dello splicing e la produzione di una proteina tronca chiamata progerina [Eriksson et al. *Nature* 2003; Gordon et al. *Cell* 2014]. Il gene LMNA codifica due importanti proteine della lamina nucleare, la lamina A e C, che costituiscono l’“impalcatura” molecolare del nucleo cellulare, fondamentali per la stabilità del nucleo stesso e del genoma, per il mantenimento dei telomeri, l’organizzazione della cromatina e l’espressione genica [Gruenbaum et al. *Annu Rev Biochem* 2015]. Esistono diverse patologie causate da mutazioni nel gene LMNA, collettivamente chiamate laminopatie, che includono neuropatie, distrofie muscolari, lipodistrofie e sindromi da invecchiamento precoce [Worman *J Pathol* 2012]. Nei pazienti affetti da progeria, la progerina ha un effetto negativo dominante con impatto devastante sulle cellule. L’accumulo di danni al DNA e l’accorciamento dei telomeri costituiscono la caratteristica patogenetica principale delle cellule esprimenti progerina [Osmanagic-Myers et al. *Genes Develop* 2015]. Tuttavia, il ruolo di questa proteina nei meccanismi di senescenza cellulare non è del tutto chiaro, ed in particolare non sono noti gli esatti eventi molecolari coinvolti nello sviluppo e nella progressione della patologia.

Diverse strategie di trattamento sono state testate in modelli in vitro ed in vivo di Progeria diretti a modificare i meccanismi di maturazione della progerina, ma attualmente non esistono terapie per contrastare efficacemente la malattia.

Il progetto PROGERIA è nato dall’ipotesi secondo cui gli RNA non codificanti (ncRNAs), sia lncRNAs che microRNAs (miRNAs), possano giocare un ruolo rilevante nei meccanismi patogenetici responsabili della Progeria, quali lo splicing alterato, la risposta al danno del DNA, la senescenza cellulare e l’attivazione di vie del segnale pro-fibrotiche nel tessuto cardiovascolare, rappresentando quindi dei possibili target terapeutici su cui agire per contrastare la progressione della patologia.

Pertanto, il progetto si è proposto i seguenti obiettivi:

1. Identificare ncRNAs alterati nelle cellule di pazienti affetti da Progeria e nei relativi modelli animali **(WP1)**;
2. Confermare la specificità dei ncRNAs associati a Progeria, valutandone l'espressione in altre laminopatie, e stabilire il loro contributo ai cambiamenti patogenetici tipici della malattia **(WP2)**;
3. Testare nei modelli in vivo di Progeria nuove terapie basate sulla modulazione di specifici ncRNAs associati alla malattia, in particolare miRNAs, per dimostrarne l'efficacia nel migliorare il decorso di malattia e la durata della vita **(WP3)**.

In qualità di Partners del Consorzio con esperienza nell'ambito delle laminopatie non progeroidi, l'obiettivo principale delle attività svolte presso il nostro Istituto (FINCB) è stato quello di contribuire all'identificazione di ncRNAs implicati in modo specifico nella Progeria **(WP2)** attraverso l'analisi di queste molecole in pazienti laminopatici non-progeroidi come gruppo di controllo. Ci siamo, inoltre, posti come obiettivo quello di identificare ncRNAs alterati in pazienti affetti da laminopatie non progeroidi, che possano rappresentare possibili biomarcatori e nuovi bersagli terapeutici per la cura di queste patologie. In parallelo, la nostra attività ha avuto lo scopo di contribuire alla comprensione del ruolo dell'infiammazione nei meccanismi associati alla senescenza cellulare, e in particolare a valutare l'effetto di trattamenti modulanti i ncRNAs sulla risposta infiammatoria in modelli in vitro e in vivo di Progeria e di senescenza, tramite la realizzazione di saggi immunologici diretti a valutare il profilo di citochine e chemochine infiammatorie in surnatanti cellulari e nel plasma degli animali **(WP3)**.

### **Risultati complessivi ottenuti dal Consorzio**

**WP1:** È stato eseguito il sequenziamento totale dell'RNA a singola cellula, tramite Smart-Seq2 (Illumina), su cellule della muscolatura liscia vascolare (VSMC) provenienti dal modello di topo progeria LmnaG609G/G609G knock-in a 6, 10 e 12 settimane e topi wild-type. Si tratta di cellule che esprimono progerina e che vengono perse a partire dalla settima settimana in questo modello animale, quale segno distintivo del fenotipo patologico cardiovascolare associato a Progeria. È stato ottenuto un set di dati relativo al trascrittoma di queste cellule che ha rivelato geni alterati coinvolti nello stress da reticolo endoplasmatico (ER). Si tratta di dati nuovi e rilevanti, che evidenziano in questi geni e nello stress da ER dei possibili target terapeutici per contrastare la patologia vascolare fatale tipica di Progeria.

È stato, inoltre, ottimizzato un protocollo di sequenziamento specifico per lunghi RNA indotti dal danno telomerico (tncRNAs) mediante tecnologia Oxford Nanopore (ONT), protocollo che possa garantire specificità per i trascritti telomerici.

Mediante analisi del miRNoma, sono stati identificati miRNAs significativamente associati al fenotipo senescente nelle cellule endoteliali esprimenti progerina e nel plasma dei topi Progeria.

Il profilo di miRNA e mRNAs in queste cellule ha mostrato una significativa up-regolazione di geni coinvolti nei pathways legati alla senescenza nonché alterazione di miRNAs associati a senescenza. Nel plasma degli animali è stato osservato un incremento di marcatori di senescenza e di alcuni specifici miRNAs alterati anche nelle cellule endoteliali.

**Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta**

Via Celoria 11, 20133 Milano - Tel 02 2394 1

CF 01668320151 - PI 04376340156 - [www.istituto-besta.it](http://www.istituto-besta.it)

**WP2:** Relativamente all'identificazione di miRNAs associati in modo specifico a Progeria, i miRNAs più promettenti sono risultati essere miR-31 and miR-34, trovati up-regolati sia nelle cellule endoteliali esprimenti progerina che nel plasma del modello animale, ma anche in cellule non endoteliali non esprimenti progerina, ad indicare che le cellule endoteliali esprimenti la proteina mutata siano in grado di inviare un segnale paracrino alle cellule circostanti inducendo l'espressione di miRNAs associati a senescenza. Questo effetto paracrino è stato confermato mediante co-cultura di cellule endoteliali da topi progeria e fibroblasti da topi wild-type. I suddetti miRNAs sono stati identificati nel surnatante delle colture all'interno di piccole vescicole extracellulari, ad indicare il loro ruolo in questo signaling paracrino. Per comprendere se il pathway di p53 fosse in grado di indurre l'espressione di questi miRNAs nelle cellule endoteliali esprimenti progerina, sono state, inoltre, generate cellule endoteliali p53 knockout mediante CRISPR/Cas9, la cui analisi è in corso.

**WP3:** Sono stati disegnati oligonucleotidi neutralizzanti (antagomiRs) il miRNA candidato principale associato a Progeria quale target terapeutico, ovvero miR-34, che è stato associato alla patologia cardiovascolare nei pazienti con Progeria. Questi antagomiRs sono stati testati nelle cellule endoteliali. Gli esperimenti condotti hanno rivelato un riproducibile miglioramento del fenotipo senescente, ma purtroppo troppo lieve per proseguire con gli esperimenti in vivo. Saranno pertanto testati antagomiRs neutralizzanti altri miRNAs identificati nel progetto.

In parallelo, è stato generato un modello di Progeria privo di attività telomerasica (Terc KO mice) per caratterizzare il fenotipo di invecchiamento accelerato e l'impatto dell'inibizione della risposta al danno del DNA telomero in diversi organi e tessuti. È stato osservato come i fenotipi patologici del modello Terc KO sono causati dall'attivazione della risposta al danno del DNA a livello di telomeri criticamente corti determinando senescenza cellulare. I topi Terc KO si sono rivelati un buon modello da utilizzare in combinazione con il modello LMNA G609G per studiare la Progeria. È stato, inoltre, osservato come il modello Terc KO risponda bene al trattamento con oligonucleotidi telomerici antisense. Infatti, dopo trattamento sia a livello polmonare che ematopoietico si è osservato un recupero del fenotipo patologico.

### **Risultati specifici ottenuti presso la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta**

**WP2:** Nel corso del progetto è stato collezionato il materiale biologico di pazienti affetti da laminopatie non-progeroidi seguiti presso il nostro Istituto e ben caratterizzati dal punto di vista genetico e clinico, con implementazione della bio-banca dedicata alle laminopatie.

È stato disegnato un pannello di miRNAs candidati per essere associati alle laminopatie non progeroidi e miRNAs associati a Progeria identificati nel corso del progetto (**WP1**), allo scopo di definire i miRNAs coinvolti in modo specifico nella Progeria e miRNAs comunemente coinvolti nelle laminopatie. Il pannello ha compreso i seguenti miRNAs: miR-192, -335 e -100, quali miRNAs noti per essere associati a disordini muscolari e coinvolti nella proliferazione e differenziazione dei mioblasti, e miR-34a, -34b e -34c, quali possibili miRNAs Progeria-specifici [Sylvius et al. *Faseb J* 2011]. Nello specifico, miR-192 e -335 promuovono la proliferazione e miR-100 il differenziamento di mioblasti, eventi cruciali nei processi di riparazione del muscolo. La loro espressione è alterata nel muscolo di pazienti laminopatici [Sylvius et al. *Faseb J* 2011], ad indicare l'inesco

di meccanismi di riparazione mediati dai miRNAs come tentativo di contrastare la patologia. MiR-34a, -34b e 34c costituiscono una famiglia di miRNAs la cui inibizione, mediante un antagomiR specifico per tutti e tre i miRNAs, determina un significativo miglioramento della funzionalità cardiaca, in topi Progeria, secondo dati ottenuti dal Consorzio.

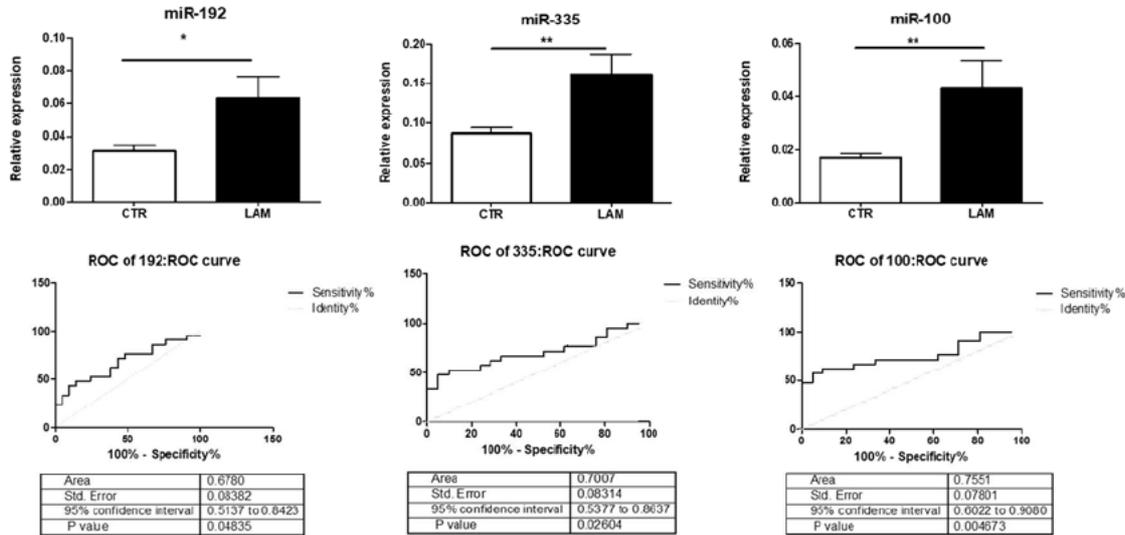
È stato analizzato il profilo dei miRNAs selezionati nel siero di 21 pazienti affetti da laminopatie (**Tabella 1**) e 21 controlli sani di pari età e sesso rispetto ai pazienti mediante TaqMan qPCR.

È stato interessante osservare un significativo incremento di miR-192, -335 e -100 (**Figura 1**) nel siero dei pazienti laminopatici rispetto ai controlli, confermando un significativo coinvolgimento di questi miRNAs nelle laminopatie ed evidenziando la loro alterazione, non solo nel muscolo, ma anche nel siero dei pazienti affetti da queste patologie. In particolare, i risultati ottenuti dall'analisi delle Curve ROC (Receiver Operating Characteristic) suggeriscono come questi miRNAs possano fungere da biomarcatori di malattia (**Figure 1**), la cui analisi, non invasiva, nel siero potrebbe essere utile per il monitoraggio e la valutazione longitudinale della malattia.

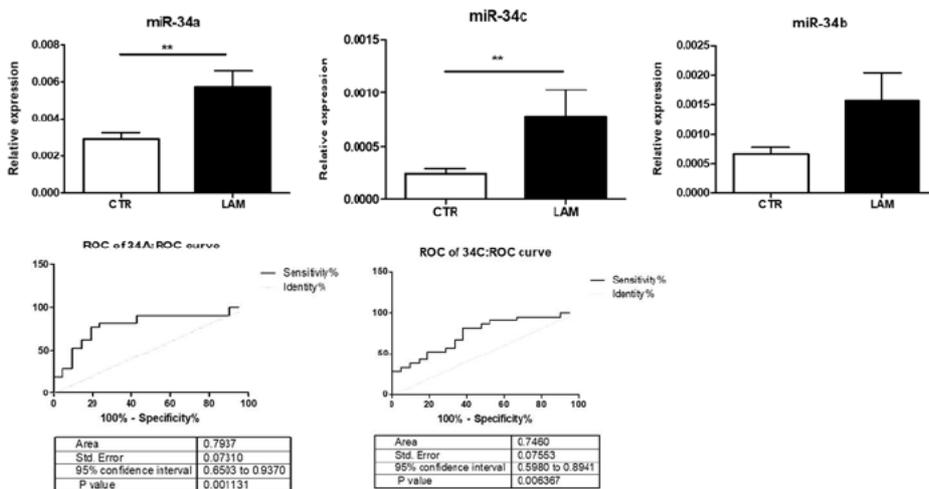
In merito alla famiglia di miRNAs miR-34, è stata osservata, anche in questo caso, una significativa up-regolazione di miR-34a e miR-34c, mentre i livelli di miR-34b sono risultati in media incrementati, ma non in modo significativo rispetto ai controlli sani (**Figura 2**). L'analisi delle curve ROC rivela il potenziale di miR-34a e -34c quali possibili biomarcatori. Sulla base di dati ottenuti nei modelli in vitro e in vivo di Progeria, questi miRNAs, in particolare miR-34a, sono stati descritti come fattori molecolari coinvolti nello sviluppo del fenotipico fibrotico e senescente nel tessuto cardiaco e nelle cellule endoteliali progeroidi. I nostri dati suggeriscono come essi possano essere coinvolti anche nelle laminopatie non progeroidi in relazione ad un possibile ruolo nella fibrosi muscolare ed essere rilasciati nel siero fungendo da marcatori molecolari della patologia.

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche dei pazienti laminopatici inclusi nello studio.

<b>LMNA-mutated PATIENTS (n)</b>	21
<b>Gender</b>	
F - n (%)	12 (57.1%)
<b>Age at onset (y)</b>	
Median (range)	15 (3-50)
<b>Age at sampling (y)</b>	
Mean $\pm$ SD	44 $\pm$ 14.5
<b>Disease duration at sampling (y)</b>	
Mean $\pm$ SD	25.3 $\pm$ 11.6
Median (range)	23 (6-47)
<b>Contractures</b>	
Yes - n (%)	15 (71.4%)
<b>Cardiac involvement</b>	
Yes - n (%)	16 (76.2%)
Arrhythmic - n (%)	15 (71.4%)
Dilated - n (%)	6 (28.6%)
Hypertrophic - n (%)	5 (23.8%)
<b>Respiratory involvement (NIV)</b>	
Yes - n (%)	5 (23.8%)
<b>North Star Ambulatory Assessment score</b>	
Mean $\pm$ SD	20.15 $\pm$ 11.0
Median (range)	18.5 (0-34)



**Figura 1.** Livelli di espressione relativa di miR-192, -335 e -100 nel siero di pazienti affetti da laminopatie non progeroidi (LAM) e controlli (CTR) sani. I dati sono stati normalizzati rispetto all'espressione del miRNA endogeno miR-24-3p, stabilmente espresso nei campioni, ed espressi secondo la formula  $2^{\Delta\Delta CT} \times 100$ . Mann-Whitney test, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ . Curve ROC (Receiver Operating Characteristic) per valutare la sensibilità e la specificità di miR-192, -335, e -100 come potenziali biomarcatori sierici di laminopatia.

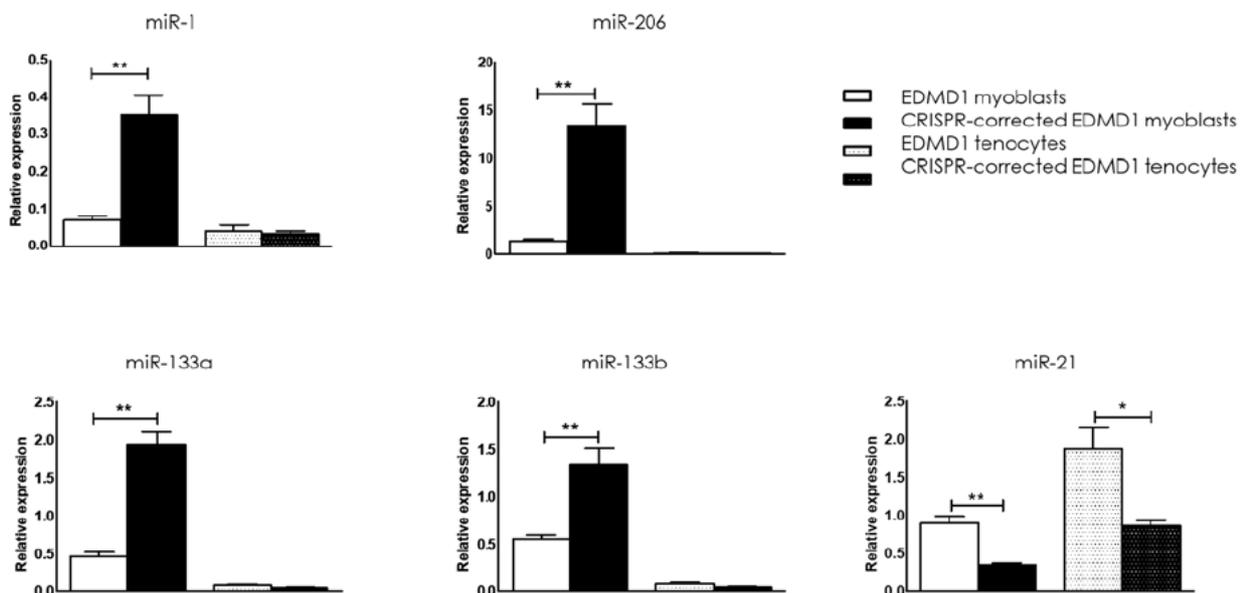


**Figura 2.** Livelli di espressione relativa di miR-34a, -34c e -34b nel siero di pazienti affetti da laminopatie (LAM) e controlli (CTR) sani. I dati sono stati normalizzati rispetto all'espressione del miRNA endogeno miR-24-3p ed espressi secondo la formula  $2^{\Delta\Delta CT} \times 100$ . Mann-Whitney test, \*\*  $p < 0,001$ . Curve ROC (Receiver Operating Characteristic) per valutare la sensibilità e la specificità di miR-34a e -34c come potenziali biomarcatori sierici di laminopatia.

Alla luce dei dati relativi a miR-192, -335, e -100 abbiamo ipotizzato un possibile ruolo dei miRNAs musco-specifici, noti come myomiRs, quali biomarcatori di laminopatie. Si tratta di miRNAs arricchiti nei muscoli cardiaci e scheletrici e coinvolti significativamente nei processi miogenici e nell'omeostasi muscolare, poiché hanno come bersaglio diversi geni legati all'atrofia muscolare [Siracusa et al. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018].

Abbiamo analizzato l'espressione dei myomiRs miR-1, miR-206, miR-133a e miR-133b, insieme a miR-21, un miRNA noto per promuovere la fibrosi, in mioblasti e tenociti di pazienti affetti da distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (EDMD1) e nelle rispettive cellule con mutazione corretta mediante CRISP-Cas gene editing. Si tratta di una patologia causata da mutazioni in LMNA o altri geni (i.e. EMD, SYNE1/2, SUN1/2 o FHL1). Il fenotipo è caratterizzato da atrofia e debolezza muscolare, contratture articolari e cardiomiopatia. La variabilità patogenetica e clinica rende difficile il corretto inquadramento diagnostico, suggerendo come l'identificazione di biomarcatori sierici da affiancare alla valutazione clinica potrebbe favorire una diagnosi più precoce.

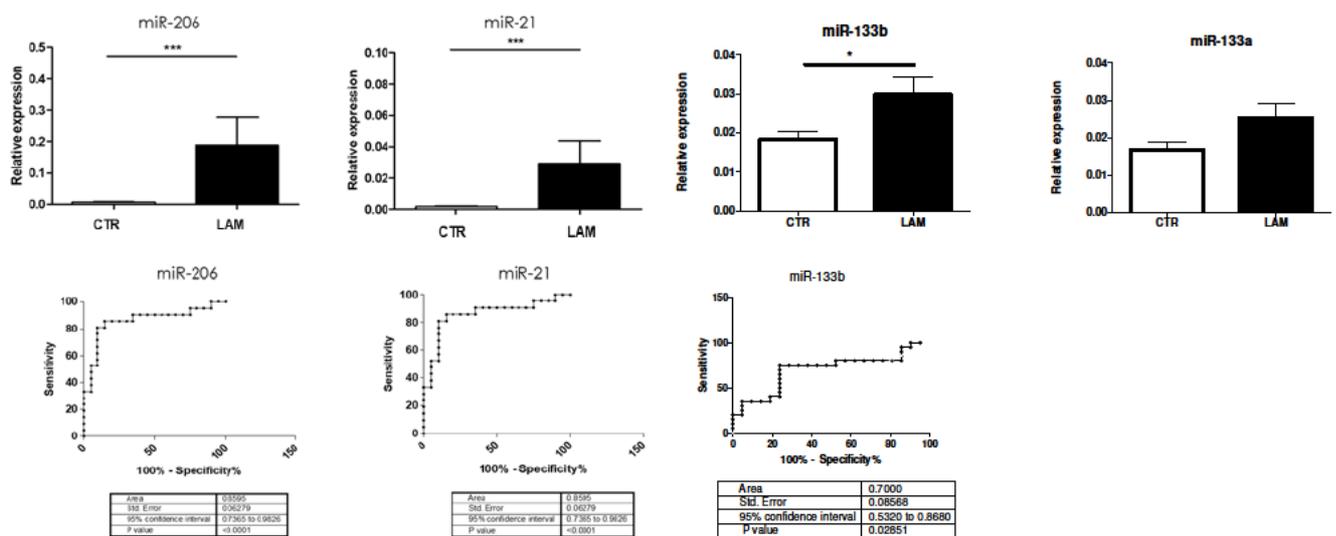
È stato interessante osservare una significativa up-regolazione di miR-1, -206, -133a, e -133b nei mioblasti con genotipo corretto rispetto ai mioblasti EDMD1 (Figura 3). Al contrario, miR-21 è risultato significativamente down-regolato sia in mioblasti che tenociti con mutazione corretta, rispetto alle cellule EDMD1. Questi dati indicano la capacità della correzione genetica di incrementare/ripristinare i livelli dei myomiRs nei mioblasti e di ridurre, invece, l'espressione del miRNA pro-fibrotico miR-21, sia nei mioblasti che nei tenociti.



**Figura 3.** Livelli di espressione relativa di miR-1, -206, -133a, -133b e -21 in mioblasti e tenociti di pazienti EDMD1 e rispettive cellule con mutazione corretta mediante CRISP-Cas gene editing. I dati sono stati normalizzati ed espressi secondo la formula  $2^{-\Delta CT} \times 100$ . Mann-Whitney test, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

Per verificare se i livelli di espressione di questi miRNAs fossero alterati nel siero di pazienti laminopatici, la loro espressione è stata analizzata mediante TaqMan real-time PCR nel siero dei 21 pazienti laminopatici (**Tabella 1**) e 21 controlli sani inclusi nelle analisi sopra descritte.

I dati ottenuti hanno rivelato una significativa up-regolazione di miR-206, miR-133b e miR-21 nel siero dei pazienti rispetto ai controlli (**Figura 4**). Il protocollo per l'analisi di miR-1 nel siero dovrà essere ottimizzato, non essendo riusciti a rilevarlo con sufficiente efficienza in real-time PCR. Mediante analisi delle curve ROC, per i tre miRNAs differenzialmente espressi, in particolare per miR-206 e -21, abbiamo ottenuti valori di sensibilità e specificità indicativi della loro capacità di discriminare tra pazienti e controlli (**Figura 4**) suggerendo il loro ruolo quali biomarcatori dello stato di malattia potenzialmente utili per il monitoraggio del decorso clinico.



**Figura 4.** Livelli di espressione relativa di miR-206, miR-21, miR-133b e miR-133a nel siero di pazienti laminopatici (LAM) e controlli (CTR) sani. I dati sono stati normalizzati rispetto al miR-24-3p ed espressi secondo la formula  $2^{-\Delta CT} \times 100$ . Mann-Whitney test, \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$ . Curve ROC (Receiver Operating Characteristic) per valutare la sensibilità e la specificità di miR-206, miR-21 e miR-133b come potenziali biomarcatori sierici di laminopatia.

Nel complesso i risultati ottenuti hanno rivelato un set di myomiRs quali fattori coinvolti nei meccanismi patogenetici associati alle laminopatie, nonché possibili target terapeutici e biomarcatori utili nella pratica clinica. Essi promettono di migliorare la conoscenza su queste patologie e le possibilità di trattamento attraverso lo sviluppo di approcci molecolari avanzati diretti a contrastare la progressione di malattia.

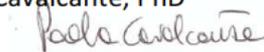
Questi dati, unitamente a quelli relativi ai myomiRs in mioblasti e tenociti, sono stati presentati come comunicazione orale durante il XXVII Meeting del Network Italiano Laminopatie tenutosi a Bologna il 13 ottobre 2023. È in corso la preparazione del manoscritto.

### WP3:

Nel corso del progetto, abbiamo partecipato al WP3 attraverso l'analisi di campioni di plasma e surnatanti cellulari di modelli in vivo ed in vitro di Progeria e di senescenza per la valutazione del profilo di citochine e chemochine infiammatorie. In particolare, sono state eseguite analisi multiplex per la quantificazione delle seguenti proteine mediante tecnologia Luminex: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , KC, MCP-1 (MCAF), MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES e TNF- $\alpha$ . Per i modelli in vivo, tali analisi sono state eseguite anche in animali trattati e non trattati con antagomiRs o oligonucleotidi telomerici antisense per valutare l'effetto dei trattamenti sulla risposta pro-infiammatoria, che è strettamente implicata nel processo di senescenza. I risultati di queste analisi, che riflettono un effetto della terapia sullo stato infiammatorio, saranno inclusi in manoscritti, realizzati in collaborazione con gli altri centri del consorzio, relativi all'impatto degli oligonucleotidi testati sui pathways pro-fibrotici e infiammatori, sulla risposta al danno del DNA, sui processi di senescenza e sul fenotipo patologico.

Milano, 22/12/2023

Paola Cavalcante, PhD



Neurologia 4 – Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta  
Tel. +39 0223944650  
Email: [paola.cavalcante@istituto-besta.it](mailto:paola.cavalcante@istituto-besta.it)

*Per presa visione*

*F.to Il Direttore scientifico – Prof. Giuseppe Lauria Pinter*

## Durc On Line

Numero Protocollo	INAIL_44132131	Data richiesta	15/06/2024	Scadenza validità	13/10/2024
-------------------	----------------	----------------	------------	-------------------	------------

Denominazione/ragione sociale	IFOM FONDAZIONE DI ONCOLOGIA MOLECOLARE ETS IN BREVE IFOM ET
Codice fiscale	97358780159
Sede legale	VIA ADAMELLO, 16 20139 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.