

PROTOCOLLO D'INTESA PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO  
DI RICERCA FINALIZZATA AFFERENTE ALLA TIPOLOGIA  
PROGETTUALE – GIOVANI RICERCATORI (GR)- “Theory Enhancing” -  
BANDO DELLA RICERCA ANNO 2019 – ANNI FINANZIARI 2018-2019:  
*“Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease:  
from fibrosis to calcification (GR-2019-12370560)”*

**TRA**

Il Centro Cardiologico S.p.A. – Fondazione Monzino - IRCCS, con sede  
legale in Milano, Via Filodrammatici, 10 e con sede operativa in Via C. Parea,  
4 - C.F./P.I. 13055640158 (di seguito nominato anche “Destinatario  
Istituzionale”), legalmente rappresentato dall’Ing. Mauro Melis, nato ad  
Ancona il 09/02/1955

**E**

L’Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II con sede legale ed operativa  
a Napoli in Via San Pansini,5 CF/P.IVA 06909360635 legalmente  
rappresentata dal Direttore Generale, Avv. Anna Iervolino nata a San  
Giuseppe Vesuviano (NA) il 15/05/1973 (di seguito nominata “Unità  
operativa”)

Destinatario istituzionale e Unità operativa di seguito definiti anche,  
singolarmente, come Parte e congiuntamente come Parti.

**PREMESSO CHE**

a) A seguito di quanto disposto dall’art. 12 e dall’art. 12 bis del D. Lgs 30  
dicembre 1992 n. 502, come modificato ed integrato dal D. Lgs 229/99,  
concernenti il finanziamento a carico del Ministero della Salute dei progetti



di ricerca presentati dai Destinatari Istituzionali, individuati dalla normativa stessa, si rende necessario, ai fini dello svolgimento dei programmi di ricerca finalizzata bando anno 2019, anni finanziari 2018-2019 e approvati dal Comitato Tecnico Sanitario – sezione c), nelle riunioni del 22 e 30 settembre 2020, disciplinare i conseguenti rapporti di collaborazione e finanziari.

b) Il Ministero della Salute con il Ministro dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca, con decreto 9 agosto 2019, registrato all'ufficio centrale di bilancio il 6 settembre 2019, ha approvato un unico bando della ricerca finalizzata 2019 per gli anni finanziari 2018-2019, a cui confluiscano le somme disponibili di euro 50.000.000,00 (cinquantamiloni/00) riferiti all'anno finanziario 2018 (autorizzazione alla spesa con decreto direttoriale 14 dicembre 2018, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio il 17 dicembre 2018– visto 1414 - impegno n. 15961) ed euro 50.000.000,00 (cinquantamiloni/00) riferite all'anno finanziario 2019 (in data 10 luglio 2019 il Comitato Tecnico sanitario ha approvato la distribuzione delle risorse per il bando 2019) per complessivi euro 100.000.000,00 (centomiloni/00), distribuiti tra varie tipologie progettuali ivi menzionate.

c) In data 09 settembre 2019 è stato pubblicato sul portale del Ministero della Salute il bando della ricerca finalizzata 2019, relativo agli anni finanziari 2018-2019

d) Con Decreto del 9 ottobre 2020, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio in data 19 ottobre 2020 al numero 682, in osservanza delle disposizioni approvate dal Comitato tecnico nella riunione del 9 ottobre 2020 è stata approvata la graduatoria, distinta per ciascuna tipologia progettuale

prevista nel bando della ricerca finalizzata 2019 relativo agli esercizi

finanziari 2018-2019, nella quale è indicata per ciascun progetto

collocatosi in posizione utile ai fini del finanziamento, la somma destinata

dal Ministero alla realizzazione del progetto. In detto provvedimento è

menzionato il progetto GR-2019-12370560 denominato:

**“Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification”.**

e) Per il predetto progetto è stato attribuito un finanziamento pari a €

450.000.000 (quattrocentocinquantamila/00), il cui Destinatario

Istituzionale è il Centro Cardiologico S.p.A. – Fondazione Monzino;

f) Il Ministro della Salute, rappresentato dal Dr. Gaetano Guglielmi –

Direttore dell’Ufficio 3 della Direzione Generale della Ricerca e

dell’Innovazione in Sanità, ha stipulato con il suddetto Centro Cardiologico

Monzino, IRCCS, in qualità di Destinatario Istituzionale della ricerca la

relativa convenzione **GR-2019-12370560**. L’Unità Operativa 2

partecipante al progetto è rappresentata dall’Azienda Ospedaliera

Unniversitaria Federico II di Napoli come si evince dalla relativa

convenzione **GR-2019-12370560 sottoscritta in data 31/03/2021.**

g) Il Principal Investigator è individuato nella persona della dr.ssa Veronika

Myasoedova

h) Il Responsabile Scientifico per l’Unità Operativa 2 è la Dott.ssa Valentina

Parisi, afferente al DAI Emergenze Cardiovascolari, Medicina Clinica e

dell’Invecchiamento dell’Azienda Ospedaliera Universitaria “Federico II”.

i) La convenzione suddetta, allegata in copia al presente atto, del quale

costituisce parte integrante, prevede che il progetto di ricerca sia svolto, per

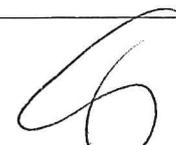
le diverse sezioni nelle quali risulta articolato, dal Destinatario Istituzionale e dalle Unità Operative, ognuno secondo il programma riportato a nome delle stesse nel progetto medesimo.

j) Per l'attuazione di ogni singolo programma costituente il progetto è prevista una spesa ripartita per voci, e la somma delle spese previste rappresenta il finanziamento totale assegnato al Destinatario Istituzionale ai sensi della convenzione di cui al precedente punto e).

k) La medesima convenzione disciplina l'erogazione del contributo al Destinatario Istituzionale, subordinando la stessa agli accertamenti ed alle positive valutazioni di rendiconti scientifici, da trasmettere periodicamente al Ministero della Salute.

l) Le parti hanno condiviso ed accettato il contenuto del progetto di ricerca riguardo alle finalità, agli obiettivi, alla direzione, al coordinamento, nonché relativamente al finanziamento dei singoli programmi che lo costituiscono, impegnandosi alla conduzione, nei tempi e nei modi stabiliti, dei programmi medesimi, ognuna per quanto di propria pertinenza;

m) Le parti prendono atto che il piano esecutivo, le schede piano finanziario, le dichiarazioni indicanti le Unità Operative coinvolte nel progetto, il cronoprogramma, unitamente alle schede finanziarie rimodulate, la dichiarazione con il quale il destinatario istituzionale attesta che il principal investigator svolgerà la propria attività, relativamente al progetto in questione esclusivamente presso la struttura nonché, ove previsti, il parere positivo del comitato etico e/o l'autorizzazione di cui all'art. 31 del decreto legislativo n.26 del 4 marzo 2014 sono parte integrante e vincolante della stessa.



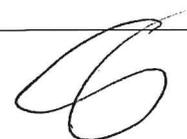
n) Qualora fosse necessario apportare delle modifiche al piano esecutivo, l'unità operativa dovrà inoltrare una richiesta adeguatamente motivata e che documenti che quanto richiesto sia indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi prefissati. La nota dovrà essere firmata dal responsabile scientifico e potrà essere inoltrata al destinatario istituzionale a partire dal 6° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 12 mesi prima della scadenza dello stesso.

1) La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del destinatario Istituzionale che ha presentato il progetto e che deve verificare il rispetto delle percentuali previste dal bando.

o) Qualsiasi modifica al piano finanziario che dovesse essere apportata dalla Unità Operativa dovrà essere dettagliatamente motivata e preventivamente autorizzata per iscritto dal Destinatario Istituzionale.

p) Qualora emerga che sono state apportate modifiche al piano esecutivo o alla distribuzione di fondi tra le unità operative senza l'approvazione del Ministero, il destinatario istituzionale procederà, sulla base di quanto indicato dal Ministero stesso, sia alla risoluzione del Protocollo d'Intesa, che alla sospensione del finanziamento nonché al recupero delle somme erogate.

q) Il termine della ricerca potrà essere prorogato dal Ministero della Salute per un periodo massimo di dodici (12) mesi dalla data di scadenza iniziale, a seguito di formale, motivata e documentata richiesta del Destinatario Istituzionale inoltrata a firma del Principal Investigator e del Rappresentante Legale. Tale richiesta può essere avanzata dopo la



presentazione della relazione intermedia e fino a 12 mesi precedenti il termine del progetto e avrà efficacia solo dopo l'approvazione del Ministero della Salute.

r) Con nota n. 2587, trasmessa via fax in data 15/12/98, il Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali ha precisato il proprio esclusivo rapporto convenzionale con il Destinatario Istituzionale, al quale è demandata la formalizzazione dei Protocolli d'Intesa con i vari gruppi di ricerca.

s) Il presente atto convenzionale disciplina, pertanto, i rapporti di collaborazione fra il Destinatario Istituzionale e l'Unità Operativa, al fine della buona conduzione del progetto, anche per mezzo di una razionale e semplificata procedura per la raccolta dei dati scientifici e l'utilizzazione del contributo assegnato.

Tutto ciò premesso quale parte integrante e sostanziale del presente Protocollo d'intesa

SI PIANIFICANO LE SEGUENTI MODALITA' OPERATIVE DI  
CONDUZIONE DELLO STUDIO

1) Le parti confermano i nominativi del Principal Investigator del progetto nonchè del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa dichiarati nella tabella 1 allegata al presente protocollo di intesa. Detti responsabili costituiscono il Comitato Tecnico-Scientifico (CTS) del progetto, di durata analoga al progetto medesimo. Il CTS, con sede presso il Destinatario Istituzionale potrà essere convocato in relazione ad opportune verifiche sullo stato di attuazione dei lavori e/o differenti problematiche emergenti nel corso degli stessi.

2) Il progetto, di durata triennale, è iniziato il 01 giugno 2021.

Detta data d'inizio è stata comunicata dal Destinatario Istituzionale al Ministero della Salute. Le Parti concordemente accettano che il presente contratto sia produttivo di tutti i suoi effetti dalla data della firma, con estensione degli stessi all'01.06.2021, data in cui ha avuto inizio la collaborazione scientifica.

3) In relazione a quanto disciplinato dalla Convenzione stipulata tra

Ministero della Salute e Destinatario Istituzionale, il contributo assegnato per l'esecuzione del progetto sarà erogato al Destinatario Istituzionale come segue: i) la prima rata del finanziamento è pari a €225.000,00 (duecentoventicinquemila/00) e la procedura per il pagamento della stessa sarà avviata solo a seguito dell'accertamento da parte del Ministero degli avvenuti adempimenti di cui al comma 2 e 4 dell'articolo 5 della convenzione stipulata tra l'ente capofila ed il Ministero della Salute; ii) la seconda rata del finanziamento è pari ad €135.000,00 (centotrentacinquemila/00) e sarà erogata dopo la trasmissione da parte del Destinatario istituzionale della relazione medio tempore sullo stato di avanzamento della ricerca, che dovrà tassativamente avvenire entro 18 mesi dall'inizio della ricerca stessa, e relativa valutazione positiva da parte del Ministero; iii) la terza rata, a saldo del finanziamento, è pari ad €90.000,00 (novantamila/00). Essa è corrisposta una volta accertata la sussistenza dei requisiti di cui all'articolo 9 della summenzionata Convenzione e solo a seguito della valutazione positiva della relazione finale da parte del Ministero. La relazione conclusiva dovrà dimostrare la coerenza dell'attività svolta con il programma esecutivo approvato, gli

obiettivi raggiunti, i documenti prodotti, le pubblicazioni realizzate, il resoconto economico complessivo delle spese sostenute in dettaglio, nonché dovrò riportare le indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili tutti i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

4) Il Destinatario Istituzionale provvederà a corrispondere all'Unità Operativa, conformemente a quanto previsto al punto 4 del Bando, la quota di finanziamento di importo complessivo pari ad € 174.750,00 (centosettantaquattromilasettecentocinquanta/00) stabilita e riepilogata nell'Allegato 1 che costituisce parte integrante del presente Protocollo d'intesa: i) la prima rata (50% del finanziamento previsto), pari ad € 87.375,00 (ottantasettemilatrecentosettantacinque/00) a seguito della stipula del presente Protocollo d'intesa; ii) la successiva rata (30% del finanziamento previsto), pari ad € 52.425,00 (cinquantaduemilaquattrocentoventicinque/00) dopo la presentazione ed approvazione da parte del Ministero della Salute sulla relazione scientifica intermedia sullo stato di attuazione del Progetto e sulle attività svolte durante i primi 18 mesi del Progetto; iii) il rimanente saldo (20% del finanziamento previsto), pari ad € 34.950,00 (trentaquattromilanovencentocinquanta/00) dopo l'approvazione della relazione scientifica conclusiva del Progetto e del rendiconto economico delle spese sostenute.

A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, così come previsto dal Bando al punto – *Procedure amministrative relative alle sezioni A, B, C, D*, il destinatario istituzionale, direttamente o attraverso



le Istituzioni da esso dipendenti in cui saranno svolte le attività di ricerca, dovrà assicurare l'anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca nel caso i fondi ministeriali a seguito dell'applicazione delle regole di bilancio risultino in perenzione.

5) Al fine, pertanto, della stesura delle relazioni di cui sopra, che dovranno pervenire al Destinatario Istituzionale entro e non oltre trenta (30) giorni dalla scadenza prevista e dalla valutazione delle quali, si ribadisce, discende la possibilità di erogazione dei fondi, l'Unità Operativa, nella persona del proprio Responsabile Scientifico farà pervenire al Principal Investigator del Progetto la relazione sulla attività svolta durante i primi diciotto mesi, entro e non oltre trenta (30) giorni dalla scadenza della prima relazione e, successivamente, la relazione finale sull'intero programma di propria pertinenza che dimostri esaurientemente la coerenza dell'attività svolta con il programma esecutivo approvato, gli obiettivi raggiunti e i documenti prodotti, copia delle relative pubblicazioni realizzate, il resoconto economico complessivo delle spese sostenute dalla Unità operativa in dettaglio nonché le indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate. Il Principal Investigator del Progetto curerà, di volta in volta, di riunire ed eventualmente armonizzare i singoli documenti al fine di ottimizzare la presentazione al Ministero della Salute, tramite la Direzione Scientifica del Destinatario Istituzionale.

6) La periodicità e la quantificazione dell'erogazione dei fondi dal Destinatario Istituzionale all'Unità Operativa, nella misura già stabilita dalle tabelle inserite nei singoli programmi costituenti il progetto allegato



e parte integrante della convenzione Ministero della Salute/Destinatario Istituzionale, è riepilogata nella tabella 1, che costituisce parte integrante del presente protocollo.

L'erogazione dei fondi è subordinata, sia al rispetto di quanto previsto al precedente punto 3), 4) e 5), sia, comunque, alla reale erogazione al Destinatario Istituzionale delle diverse quote di finanziamento da parte del Ministero della Salute.

7) In relazione a quanto previsto dal precedente punto 1), il CTS, si occuperà, nell'interesse comune, delle problematiche connesse all'eventuale mancato o ritardato invio al Principal Investigator del Progetto della relazione annuale e/o di quella finale, che rallenti, impedisca, o comunque incida negativamente sulla predisposizione dei rendiconti scientifici ed economici per Ministero della Salute, comportando ripercussioni sull'erogazione dei relativi fondi.

8) In ogni caso, la sospensione, la revoca o il ritardo dell'erogazione dei finanziamenti ministeriali, determinerà, correlativamente, l'esonero, temporaneo o definitivo, del Destinatario Istituzionale dall'obbligo di liquidazione degli importi previsti per l'Unità Operativa nonché l'applicazione delle penalità così come previste dall'art. 7, dall'art. 9 e dall'art. 12 dalla convenzione ministeriale allegata.

9) In relazione a quanto stabilito al precedente punto 5) e 6), il Destinatario Istituzionale si impegna ad erogare (attraverso bonifico bancario) la somma di volta in volta dovuta all' Unità Operativa, dopo l'avvenuta erogazione da parte del Ministero.

10) I trasferimenti di fondi dal Destinatario Istituzionale all'unità Operativa



firmataria del presente protocollo, avendo natura contributiva, avverranno in regime di esclusione dal campo I.V.A.

11) Al termine del Progetto, l'Unità Operativa invierà, unitamente alla relazione finale relativa al proprio programma, la copia delle pubblicazioni realizzate, la tabella dei costi sostenuti, divisi per voci di spesa, nonché un elenco analitico delle spese effettuate sottoscritto dal responsabile scientifico e dal responsabile amministrativo. e l'indicazione del repository pubblico dove sono resi disponibili tutti i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate. Detta documentazione dovrà essere sottoscritta dal responsabile amministrativo

12) La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppate nell'ambito del Progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, come indicato anche all'art. 12 della Convenzione ministeriale.

Nel caso si intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto anche parziale relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa e ad eventuali brevetti il destinatario istituzionale deve darne preventiva comunicazione al Ministero della Salute.

Le parti si impegnano a procedere a pubblicazioni o a rendere pubblici dati o risultati relativi al Progetto, in qualunque modo o forma, solo previa condivisione del testo con l'altra Parte.

In caso di invenzioni derivanti dallo svolgimento del progetto di ricerca, la titolarità delle stesse potrà essere congiunta tra il Destinatario Istituzionale e l'Unità Operativa che ha contribuito all'invenzione, in funzione dell'apporto effettivamente reso, nel rispetto di quanto stabilito all'art. 12



della Convenzione. Le parti provvederanno alla domanda congiunta di deposito di brevetto sulla base di specifici accordi da concordarsi caso per caso, nei quali verranno altresì definite specificatamente le modalità di uso e la licenza su base non esclusiva sui diritti derivanti dallo sfruttamento del brevetto.

Qualsiasi documento o prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al Progetto, deve contenere l'indicazione che lo stesso è stato ottenuto con il finanziamento del Ministero della Salute e il codice del progetto finanziato.

Il Ministero della Salute non riconosce l'eleggibilità del costo delle pubblicazioni, qualora dalle verifiche effettuate risultasse anche solo parzialmente non attuato quanto disposto dall'art. 12 della convenzione ministeriale.

Le parti convengono che il Ministero della Salute potrà dare direttamente diffusione pubblica dei risultati della ricerca e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate sia in forma completa che sintetica.

13) I beni e gli strumenti necessari per l'esecuzione del progetto, possono essere posti a carico dei fondi ministeriali qualora acquisiti a mezzo leasing, noleggio ovvero in comodato d'uso, per un periodo pari alla durata originale del progetto. E' fatto divieto di utilizzare i fondi del Ministero per l'acquisto diretto di apparecchiature e materiale inventariabile. Per il pagamento di quote parte stipendiali è riconosciuto un contributo "full time equivalent" di euro 38.000,00 per ricercatore per anno, nei limiti del 50% del finanziamento complessivo del progetto.

14) Le parti contraenti prendono atto, ai sensi dell'art. 14 della Convenzione



tra il Destinatario Istituzionale ed il Ministero della Salute, che il finanziamento del presente progetto ricade nella gestione dei fondi per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione, "Ricerca Scientifica" capitolo 3398/1 ed i seguenti perenti 3398/83,84 e 87 relativo agli IRCCS, di pertinenza del centro di responsabilità Direzione generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità, dello stato di previsione del Ministero della Salute, in relazione a quanto disposto dal D.lgs 502/92 e successive modifiche ed integrazioni.

15) Le parti si impegnano all'osservanza delle disposizioni inerenti la tracciabilità dei flussi finanziari contenuti nell'art.3 legge 13 agosto 2010 n. 136, e successive modifiche ed integrazioni. Si richiama particolare attenzione al disposto del comma 5 ove si fa esplicito riferimento al codice unico di progetto (CUP) di cui alla legge 16/01/2003 n. 3.

16) Con la sottoscrizione del presente Protocollo d'Intesa, ciascuna delle parti dichiara di avere adottato un proprio idoneo Modello di Organizzazione, gestione e controllo ai sensi del D. Lgs. n. 231/2001 e successive modifiche e integrazioni (di seguito per brevità anche il "Decreto"), nonché di rispettare le disposizioni del Decreto stesso e di astenersi dal compiere atti che possano esporre l'altra parte a responsabilità ai sensi del Decreto, nell'ambito dei rapporti tra le parti stesse e con i terzi in genere, ivi incluse Pubbliche Amministrazioni e altri enti pubblici con i quali entri in contatto per la conduzione del Progetto. L'Unità Operativa dichiara di essere a conoscenza della normativa vigente in materia di responsabilità amministrativa delle persone giuridiche, si impegna per sé, per i propri amministratori, sindaci, dipendenti, rappresentanti e/o collaboratori, ai



sensi e per gli effetti dell'art. 1381 del codice civile, al pieno rispetto del D. Lgs. n. 231/01 e sue eventuali successive modifiche ed integrazioni, attenendosi rigorosamente alle norme contenute nel Codice Etico, che definisce l'insieme dei valori di etica aziendale, e del Modello di Organizzazione Gestione e Controllo, pubblicati integralmente per il Destinatario Istituzionale sul sito [www.cardiologicomonzino.it](http://www.cardiologicomonzino.it), mentre per l'Unità Operativa sul sito [www.policlinico.unina.it](http://www.policlinico.unina.it) accettandone tutti i termini e condizioni che dichiara di conoscere, impegnandosi a rispettarne le regole e i principi in esso espressi. La violazione del suddetto Codice Etico e in ogni caso del Modello di Organizzazione, che sia riconducibile alla responsabilità dell'Unità Operativa, o nell'ipotesi di rinvio a giudizio e/o condanna di quest'ultima per reati previsti dal D. Lgs 231/01, darà il diritto al Destinatario Istituzionale di risolvere il presente Protocollo d'Intesa con effetto immediato ex art. 1456 c.c., a mezzo di comunicazione scritta da inviarsi tramite raccomandata, fatto salvo in ogni caso ogni altro rimedio di legge, ivi incluso il diritto al risarcimento degli eventuali danni subiti.

17) Per ogni controversia derivante dal presente Protocollo d'Intesa sarà competente il Foro di Milano.

18) Il presente protocollo d'intesa resterà in vigore per tutta la durata della convenzione stipulata tra il Ministero della Salute ed il Destinatario Istituzionale, compreso l'eventuale periodo di proroga concesso dallo stesso Ministero per la conduzione del Progetto.

19). Il presente accordo è firmato digitalmente, in unico originale, ex art. 24, commi 1 e 2 del C.A.D. - Codice dell'amministrazione digitale - Decreto



Legislativo 7 marzo 2005, n. 82, e sarà registrato in caso d'uso e a tassa  
fissa ai sensi degli artt. 5 e 39 del DPR n. 131/86 e dovrà essere registrato  
in caso d'uso e le spese di registrazione sono a carico delle parti  
interessate

Per il Centro Cardiologico Monzino, IRCCS

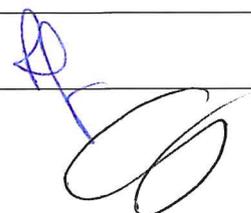
l'Amministratore Delegato

Ing. Mauro Melis

Per l'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II

Avv. Anna Iervolino

Data,





# Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ  
Ufficio 3

Convenzione tra il Ministero della salute, il destinatario istituzionale **Centro Cardiologico S.p.A. - Fondazione Monzino** e, per conoscenza, il PI della ricerca **MYASOEDOVA Veronika**, per la regolamentazione dello svolgimento dei progetti di ricerca finalizzata, relativi al bando della ricerca finalizzata 2019, esercizi finanziari 2018-2019, afferenti alla tipologia progettuale - **Giovani Ricercatori (GR)** - “**Theory Enhancing**”.

## Convenzione progetto GR-2019-12370560

### Premesso che

ai sensi di quanto disposto dall'art. 12 e dall'art. 12 bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992 n.502, come modificato e integrato dal decreto legislativo n. 229/1999, concernenti il finanziamento da parte del Ministero della salute dei progetti di ricerca presentati dai destinatari istituzionali, individuati dalla normativa stessa, si rende necessario - ai fini dello svolgimento dei progetti di ricerca finalizzata, relativi agli anni finanziari 2018-2019 e approvati dal Comitato Tecnico Sanitario – sezione c), nella riunione del 5 giugno (progetti SG), nelle riunioni del 22 e 30 settembre 2020 (progetti RF-CO-GR), disciplinare i conseguenti rapporti di collaborazione e finanziari;

l'art.7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ha individuato gli uffici in cui si articola la Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, individuando, fra le altre, le specifiche competenze assegnate all'ufficio 4 della stessa;

con DPCM 26 agosto 2020, registrato alla Corte dei conti il 5 ottobre 2020, foglio 1953, è stato rinnovato al Dr. Giovanni Leonardi, l'incarico di direttore generale della direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, per tre anni a decorrere dal 15 settembre 2020;

con il Decreto direttoriale del 2 marzo 2021, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio in data 9 marzo 2021 al n. 261, il dott. Gaetano Guglielmi è stato autorizzato all'esercizio del potere di spesa sul capitolo 3398 piano gestionale 1 limitatamente agli IRCCS e sul capitolo 3398 piani gestionali per i residui passivi perenti, limitatamente agli importi destinati agli IRCCS;

con decreto direttoriale in data 14 dicembre 2018, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 17 dicembre 2018, visto n. 1414 – impegno 15961, è autorizzata la spesa di euro 50.000.000,00 per il finanziamento delle attività di ricerca finalizzata relativa all'anno 2018;

con decreto del Ministero dell'economia e delle finanze del 31 dicembre 2018, è definita la "Ripartizione in capitoli delle Unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e per il triennio 2019-2021";

nella riunione del 10 luglio 2019 il Comitato tecnico sanitario sezione c) e d) ha approvato la distribuzione delle risorse per il bando 2019, esercizi finanziari 2018-2019, pari a complessivi euro 100.000.000,00 per ciascuna delle tipologie progettuali, ad esclusione di quella relativa ai programmi di rete, previste dal bando 2019 già menzionato;

con decreto 9 agosto 2019 del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'istruzione dell'università e della ricerca, registrato all'Ufficio di controllo di bilancio con visto numero 737 del 6 settembre 2019, in sostituzione del decreto del Ministro della salute in data 21 giugno 2019, è stato approvato un unico bando della ricerca finalizzata 2019, per gli anni finanziari 2018-2019, in cui confluiscono le somme disponibili di euro 50.000.000,00 (cinquantamiliardi/00) riferite all'anno finanziario 2018 ed euro 50.000.000,00 (cinquantamiliardi/00) riferite all'anno finanziario 2019, per complessivi euro 100.000.000,00 (centomiliardi/00) ripartiti tra le diverse tipologie progettuali menzionate nel richiamato bando;

in data 9 settembre 2019 è stato pubblicato sul portale del Ministero della salute il bando della ricerca finalizzata 2019, relativo agli anni finanziari 2018-2019;

con proprio decreto del 17 luglio 2020 registrato dall'Ufficio centrale di bilancio in data 24 luglio 2020 al numero 523, in osservanza alle disposizioni approvate dal Comitato tecnico sanitario nella riunione del 5 giugno 2020, è stata approvata nell'ambito del bando della ricerca finalizzata 2019, esercizi finanziari 2018-2019, la graduatoria della tipologia progettuale "Starting Grant (SG)", nonché il finanziamento da destinare ai progetti collocatisi in posizione utile;

con proprio decreto del 9 ottobre 2020 registrato dall'Ufficio centrale di bilancio in data 19 ottobre 2020 al numero 682, in osservanza alle disposizioni approvate dal Comitato tecnico sanitario nella riunione del 9 ottobre 2020, sono state approvate nell'ambito del bando della ricerca finalizzata 2019, esercizi finanziari 2018-2019, le graduatorie delle tipologie progettuali "Cofinanziati (CO)" - "Giovani Ricercatori (GR)" - "Ordinari della ricerca finalizzata (RF)", nonché il finanziamento da destinare ai progetti collocatisi in posizione utile;

tra i suddetti provvedimenti è menzionato il progetto **GR-2019-12370560** denominato "*Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.*" - Destinatario istituzionale - **Centro Cardiologico S.p.A. - Fondazione Monzino** - utilmente collocato nella specifica graduatoria "**Giovani Ricercatori (GR)**" ed al quale è stato attribuito un finanziamento complessivo di **€450.000,00 (quattrocentocinquanta milioni/00)**.

TANTO PREMESSO SI STIPULA E CONVIENE QUANTO SEGUE  
TRA

**Il Ministero della salute**

rappresentato dal dott. Gaetano Guglielmi – Direttore dell'Ufficio 3 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità;

E

**Il Destinatario istituzionale**

**Centro Cardiologico S.p.A. - Fondazione Monzino**

(*nel prosieguo denominato Destinatario istituzionale*)

rappresentato da - **Ing. Mauro Melis** – (Legale rappresentante)

#### Articolo 1

1. Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

#### Articolo 2

1. La presente convenzione regola l'affidamento da parte del Ministero della salute – Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità - al Destinatario istituzionale del progetto di ricerca finalizzata, **GR-2019-12370560** dal titolo "*Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.*".
2. Il principal investigator è individuato nella persona dott./dott.ssa **MYASOEDOVA Veronika**, codice fiscale **MYSV NK81R56Z154K**.

#### Articolo 3

1. Il finanziamento è di **€450.000,00** (*quattrocentocinquantamila/00*) a valere sui fondi del *capitolo 3398/1 ed i seguenti perenti 3398/83-84-87*.

#### Articolo 4

1. Il Destinatario istituzionale ed il principal investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel piano esecutivo presentato e approvato dal Ministero della salute (*di seguito Ministero*) ed in ottemperanza a quanto previsto dal Bando per la ricerca finalizzata 2019 relativo agli anni finanziari 2018-2019 di cui in premessa.
2. Per il progetto in questione il Destinatario istituzionale ha comunicato che il numero del codice unico del progetto (CUP) di cui alla legge 16 gennaio 2003, n.3 è: **B44G20000200008**
3. Costituiscono parte integrante della presente convenzione i seguenti allegati:
  - il progetto (piano esecutivo);
  - la scheda del piano finanziario;
  - la documentazione richiesta da questo Ministero relativa all'avvio della procedura di convenzionamento - ovverosia:
    - le dichiarazioni indicanti le unità operative coinvolte nel progetto (solo per RF-CO-GR);
    - la dichiarazione con la quale il destinatario istituzionale attesta che il principal investigator svolgerà la propria attività, relativamente al progetto in questione, esclusivamente presso la struttura del S.S.N. all'uopo individuata dal destinatario istituzionale medesimo;
    - il cronoprogramma;
    - il parere positivo del comitato etico e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n.26 del 4 marzo 2014, ove previsti (*v. punto 4. art.5*);
    - il certificato AIRE (Anagrafe degli italiani residenti all'estero) nel caso di collaborazione con ricercatori italiani residenti e operanti all'estero;
    - la comunicazione del codice CUP del progetto e i codici CUP delle singole Unità operative.

#### Articolo 5

1. La presente convenzione ha la durata di tre anni prorogabile eventualmente di ulteriori 12 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro trenta (30) giorni dalla data di trasmissione della comunicazione con la quale questo Ministero informa il destinatario istituzionale della avvenuta registrazione della presente convenzione, da parte dell'Ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero.
3. La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per il destinatario istituzionale ed il principal investigator, diventa efficace per il Ministero a seguito della registrazione da parte dell'organo di controllo.

4. Il destinatario istituzionale, entro e non oltre il termine di cui al comma 1 del presente articolo, con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal principal investigator della ricerca, comunica:
  - la data di inizio delle attività progettuali;
  - il parere positivo del Comitato etico e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n.26 del 4 marzo 2014, ove previsti, per i quali risulta resa la dichiarazione da parte del Destinatario istituzionale;
  - la richiesta di erogazione della prima rata di finanziamento.
5. Il monitoraggio e la verifica del raggiungimento degli obiettivi del progetto di ricerca di cui alla presente convenzione sono affidati alla Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in Sanità, Ufficio 3.
6. La scheda del piano finanziario è vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni a giustificazione di tali costi. Il Destinatario istituzionale si impegna a rispettare le quote percentuali previste dal bando per le varie voci di costo che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate, al netto di eventuali economiche riscontrate sul finanziamento assegnato e sulle sole spese eleggibili, dopo verifica da parte del Ministero della salute.
7. Le parti convengono che le comunicazioni relative al progetto di cui trattasi siano effettuate attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca a disposizione dei Destinatari istituzionali.
8. Il Destinatario istituzionale attraverso il proprio rappresentante legale, nonché il principal investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

#### **Articolo 6**

1. La prima rata del finanziamento è pari a **€225.000,00** (*duecentoventicinquemila/00*) e la procedura per il pagamento della stessa è avviata solo a seguito dell'accertamento da parte del Ministero degli avvenuti adempimenti di cui al comma 2 e 4 dell'articolo 5 della presente. La predetta rata è imputata sull'esercizio finanziario 2021.
2. La seconda rata del finanziamento è pari ad **€135.000,00** (*centotrentacinquemila/00*) ed è erogata dopo la trasmissione da parte del Destinatario istituzionale della relazione intermedia di cui al successivo art. 7 e solo a seguito della valutazione positiva della stessa da parte del Ministero. La predetta rata è imputata sull'esercizio finanziario 2023.
3. La terza rata, a saldo del finanziamento, è pari ad **€90.000,00** (*novantamila/00*). Essa è corrisposta una volta accertata la sussistenza dei requisiti di cui al successivo articolo 9 e solo a seguito della valutazione positiva della relazione finale da parte del Ministero. La predetta rata è imputata sull'esercizio finanziario 2025.
4. A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il Destinatario istituzionale si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione.
5. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Destinatario istituzionale esonera il Ministero da eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.

#### **Articolo 7**

1. Allo scadere dei 18 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre i trenta (30) giorni da tale termine, il Destinatario istituzionale trasmette al Ministero la relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca - sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante del Destinatario istituzionale e dal principal investigator - contenente la descrizione delle attività svolte dalle singole unità operative da cui risulti il regolare svolgimento del progetto secondo quanto riportato nel piano esecutivo. Tale relazione deve essere accompagnata da un documento di sintesi,

- a cura del principal investigator, che illustri, nella globalità, lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate da eventuali Enti co-finanziatori.
2. Il Ministero ha facoltà, previa comunicazione preventiva al destinatario istituzionale, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento ed il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora il Destinatario istituzionale non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
  3. il Ministero, previa comunicazione preventiva al Destinatario istituzionale, ha facoltà di non erogare la seconda rata di finanziamento, subordinandola all'eventuale esito positivo del giudizio in ordine alla relazione finale, qualora la relazione intermedia, all'esito dell'istruttoria, non sia considerata idonea a dimostrare che siano stati pienamente raggiunti gli obiettivi medio termine o emerga che essa sia stata condotta non in piena conformità con quanto previsto nel piano esecutivo approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere alla erogazione della seconda rata contestualmente al saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Destinatario istituzionale esonera il Ministero da eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
  4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Destinatario istituzionale, può sottoporre alle valutazioni al Comitato tecnico sanitario sez. c), un dossier, qualora la relazione intermedia, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Destinatario istituzionale ai fini del prosieguo della convenzione.

#### **Articolo 8**

1. A partire dal 6° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 12 mesi prima della scadenza del progetto, il Destinatario istituzionale, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal principal investigator - può apportare modifiche al piano esecutivo, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, solo se approvato dal Ministero con espresso e formale atto preventivo di assenso e purché non comportino un aumento del finanziamento a carico del Ministero. Non è consentito oltre tale periodo avanzare richieste di modifica. In caso di una eventuale necessità di una ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale modifica solo dopo 6 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale.
2. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Destinatario Istituzionale che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali previste dal bando.
3. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal principal investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
4. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il Destinatario istituzionale potrà procedere alle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Destinatario istituzionale, sia alla sospensione del finanziamento nonché al recupero dell'importo erogato.

#### **Articolo 9**

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di trentasei mesi - e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, il Destinatario istituzionale, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal principal investigator e recante la firma digitale dello stesso:
  - a) la relazione finale della ricerca contenente quanto posto in essere da eventuali Enti co-finanziatori, documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il programma esecutivo approvato e gli obiettivi raggiunti;

- b) copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca di cui all'articolo 1 della presente;
  - c) la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
  - d) indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
2. Tutta la soprarichiamata documentazione deve essere redatta utilizzando esclusivamente la modulistica reperibile sul sistema Workflow della ricerca.
  3. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero presso il Destinatario istituzionale, che deve provvedere alla relativa custodia.
  4. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui alle lettere a) b) c) d) del comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo ed il sessantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
  5. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui alle lettere a) b) c) d) del comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il sessantunesimo ed il novantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
  6. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Destinatario istituzionale, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale nonché per il recupero delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui alle lettere a) b) c) d) del comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il novantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
  7. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Destinatario istituzionale, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
    - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità di quanto previsto nel piano esecutivo e nel piano finanziario approvati;
    - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
  8. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti, in caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Destinatario istituzionale delle richieste di cui al precedente comma 7.
  9. Il Ministero comunica al Destinatario istituzionale il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine alla erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dalla istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al piano esecutivo.
  10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Destinatario istituzionale, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c). un dossier, qualora la relazione finale all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Destinatario istituzionale ai fini del prosieguo della convenzione.

#### **Articolo 10**

1. Il Ministero della salute – Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, in via autonoma o sentito il Comitato Tecnico Sanitario, ha facoltà di chiedere chiarimenti e può disporre verifiche in ogni momento e anche durante lo svolgimento della ricerca.

#### **Articolo 11**

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di mesi 12 dalla data di scadenza, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Destinatario istituzionale e del principal investigator. A detto periodo possono essere applicate eventuali deroghe a seguito di provvedimenti della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità per eventi emergenziali.

2. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata dopo la presentazione della relazione intermedia di cui all'articolo 7 e fino a 12 mesi precedenti il termine del progetto con formale e motivata istanza da parte del Destinatario istituzionale e del principal investigator che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

#### **Articolo 12**

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.
2. Nel caso in cui il contraente intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve darne preventiva comunicazione al Ministero.
3. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca oggetto della presente convenzione – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Dicastero - deve contenere l'indicazione del finanziamento ministeriale e del codice del progetto finanziato.
4. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ministeriale e del codice progetto.
5. Il Ministero provvede ad una decurtazione pari al 10% dell'intero finanziamento, nel caso in cui il Destinatario istituzionale al termine delle attività progettuali non inoltri documentazione relativa a quella indicata alla lettera b) del comma 1 dell'articolo 9.
6. Il Ministero provvede ad una decurtazione pari al 10% dell'intero finanziamento, nel caso in cui il Destinatario istituzionale al termine delle attività progettuali non inoltri documentazione relativa a quella indicata alla lettera d) del comma 1 dell'articolo 9.
7. Il Ministero provvede ad una decurtazione pari al 5% dell'intero finanziamento, nel caso in cui il Destinatario istituzionale al termine delle attività progettuali inoltri documentazione relativa a quella indicata alla lettera b) del comma 1 dell'articolo 9 priva della menzione del Ministero della salute e del codice progetto.
8. Il Ministero provvede ad una decurtazione pari al 5% della rata del saldo, nel caso in cui il Destinatario istituzionale al termine delle attività progettuali inoltri documentazione relativa a quella indicata alla lettera b) del comma 1 dell'articolo 9 dalla quale risulti che solo alcune pubblicazioni prodotte recano la menzione del Ministero quale istituzione finanziatrice e del codice progetto.
9. Le parti convengono che il Ministero della salute possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

#### **Articolo 13**

1. I beni e gli strumenti necessari per l'esecuzione del presente progetto di ricerca possono essere posti a carico dei fondi ministeriali qualora acquisiti a mezzo leasing, noleggio ovvero in comodato d'uso, per un periodo pari alla durata del progetto.
2. È fatto divieto di utilizzare i fondi del Ministero della salute per l'acquisto diretto di apparecchiature e materiale inventariabile.
3. Relativamente ai progetti RF-CO-GR, per il pagamento di quote parte stipendiali è riconosciuto un contributo fisso al limite di euro 38.000,00 l'anno per "*full time equivalent*", nei limiti del 50% del finanziamento complessivo del progetto ovvero della quota totale rendicontata a carico del Ministero della salute e riconosciuta eleggibile.
4. Relativamente ai progetti SG, per il pagamento della borsa di studio del ricercatore proponente, è riconosciuto un contributo fisso al limite di euro 90.000,00 per l'intera durata del progetto.

#### **Articolo 14**

1. Le parti contraenti prendono atto che il finanziamento del presente progetto di ricerca afferisce alla gestione dei fondi per il finanziamento delle attività di ricerca o sperimentazione, “Ricerca Scientifica” capitolo 3398/1 ed i seguenti perenti 3398/83,84 e 87, ad esclusione degli importi destinati agli IRCCS, di pertinenza del centro di responsabilità Direzione generale della ricerca e dell’innovazione in sanità, dello stato di previsione del Ministero della salute, in relazione a quanto disposto dal decreto legislativo n. 502/1992 e successive modifiche ed integrazioni.

#### **Articolo 15**

1. Le parti si impegnano all’osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari di cui all’art.3 della legge 13 agosto 2010 n.136, e successive modifiche ed integrazioni.

*Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell’art. 21 del decreto legislativo 7 marzo 2005, n.82.*

*Roma, (data della sottoscrizione come quella dell’ultima firma digitale apposta)*

**per il Ministero della salute**

Dott. Gaetano Guglielmi  
Direttore dell’Ufficio 3  
Direzione generale della ricerca e dell’innovazione in sanità

**per il Destinatario istituzionale**

**Centro Cardiologico S.p.A. - Fondazione Monzino**  
**Ing. Mauro Melis** – (Legale rappresentante)  
Codice fiscale **MLSMRA55B09A271I**

*Il presente atto è sottoscritto per presa visione*  
il principal investigator - **MYASOEDOVA Veronika**  
Codice fiscale **MYSVNK81R56Z154K**

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti</p> <p><b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b> esercizio finanziario anni 2018-2019</p>		<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika	
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino	
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>		

**Major Diagnostic Category\*:** Cardiologia-Pneumologia

**Project Classification IRG:** Cardiovascular and Respiratory Sciences

**Project Classification SS:** Physiology and Pathobiology of Cardiovascular and Respiratory Systems - PPCR

**Project Keyword 1:** Experimental models, clinical studies and studies on mechanisms of disease states including exercise physiology as related to cardiac and pulmonary metabolism, oxygen, contractility, and respiratory function and regulation

**Project Keyword 2:** Sex Difference

**Project Keyword 3:** Aortic Valve Degeneration

**Project duration (months):** 36

**Project Request:** Animals:

Humans:

Clinical trial:

**The object/s of this application is/are under patent copyright Y/N:**

Operative Units / WP			
	INSTITUTION	Department/Division/Laboratory	Role in the project
1	Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino	Unit for the Study of Aortic, Valvular and Coronary Pathologies	Study design, biochemical and in vitro analysis, RNA sequencing, machine learning, validations, statistical analysis, and interpretation of the results
2	Policlinico Federico II	Division of Cardiology	Study design, patients enrollment, biochemical and histological analysis, validations, statistical analysis, and interpretation of the results.

Investigators, Institution and Role in the Project				
	Key Personnel	Institution/Org./Pos.	Role in the project	Birth Date
1	Parisi Valentina	2 - Policlinico Federico II	Study design patient enrollment, echocardiographic analysis, interpretation of the result and statistical analysis	22/03/1982
2	Bonomi Alice	1 - Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino	Statistical analysis, data integration and analysis, and manuscript preparation.	21/09/1989
3	Poggio Paolo	1 - Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino	Study design, RNA sequencing and validations, statistical analysis, and interpretation of the results	22/04/1985
4	Songia Paola	1 - Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino	Biochemical, molecular analysis, RNA sequencing and validations	26/08/1985

**Co-PI:** Songia Paola

**File P7M:** Dichiarazione\_Impegno.pdf

## Overall Summary

Calcific aortic valve disease (CAVD) is the multifactorial pathology that affects 3% of the general population and leads to high morbidity and mortality rate, without timely remedial intervention. Currently, there is no available pharmacological

Sent date: 21/10/2019 11.04

1 / 30

Sent date of moratorium changes: 29/10/2019 11.07

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti</p> <p><b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<p><b>Project Title:</b>          Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.</p>
<p><b>Project Code:</b> GR-2019-12370560</p>	<p><b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika</p>
<p><b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...</p>	<p><b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino</p>
<p><b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b></p>	

therapy. Indeed, aortic valve replacement or implantation are the only strategies for aortic stenosis (AS) treatments. Recently was reported strong sex differences in AS development. We suppose that AS onset, could be due to different sex-related molecular pathway activation. The improvement of the present knowledge of CAVD pathogenesis may pave the way for the identification of sex-specific potential therapeutic targets. To this aim, we intend (1) to investigate the sex-specific clinical features of CAVD patients, (2) to explore the role of sex in the accumulation of misfolded protein as probable cause of CAVD, (3) to evaluate the differences of sex-related calcification and fibrotic processes, testing potential pharmacological treatments.

## Background / State of Art

Calcific aortic valve disease (CAVD) is the most common valve disorder that affects 3% of the general population older than 65 years old<sup>1</sup>. CAVD is an age-related disease<sup>2</sup> and thus, the number of affected patients will drastically increase during the next few decades due to worldwide demographics and an aging population<sup>3</sup>. CAVD starts with aortic valve sclerosis (AVSc), asymptomatic phase of the disease, characterized by non-uniform leaflet thickening and spotty calcium disposition without hemodynamic disturbance and it advances to CAVD final stage called aortic stenosis (AS). Nowadays, the only therapeutic strategy available for AS treatment is surgical (AVR) or transcatheter aortic valve replacement. Of note, in past decades, clinical trials and basic research studies have not always adequately enrolled women or analyzed sex-specific differences<sup>4</sup>. Undeniably, recent evidences show that there are sex differences in AS development<sup>5,6</sup> and progression<sup>7</sup>. Current facts highlight that there is also a different impact of sex on early- and long-term outcomes after surgical AVR<sup>8-10</sup>. In particular, women had higher in-hospital and 30 days mortality rate compared to men<sup>8,9</sup>, while there are no differences in mortality and morbidity in men vs women after 10 years following AVR surgery<sup>10</sup>.

Interestingly, AS sex differences start with discordance in clinical manifestation of the disease. Women, suddenly, show absence or later presentation of the symptoms<sup>11</sup> and when they appear, women have higher NYHA class and greater prevalence of chronic kidney disease than men. In contrast, men have higher prevalence of coronary artery disease, peripheral artery disease, and diabetes than women<sup>12</sup>. Aortic valve calcium load (AVC), measured by CT, provide specific and detailed quantification of AS severity and progression. Recently, a number of studies showed discrepancies between sexes and AVC load<sup>5-7</sup>. In particular, women present less AVC load and faster AS progression than men<sup>13</sup>. Indeed, sex-specific AVC cut-off has been identified and they are strongly associated with AS hemodynamic severity and increase mortality<sup>14</sup>. Simard and colleagues<sup>15</sup> suggested that high prevalence of fibrosis respect to the calcium in the aortic valves of women might explain the divergence in AS development and progression. In addition, in vitro studies, performed on human valve interstitial cells (VIC), highlighted that cells isolated from men, in osteogenic conditions, may have a significantly higher calcification potential than cells isolated from women<sup>16</sup>. Other potential triggering mechanisms, responsible for VIC activation and calcification could be represented by the accumulation of misfolded proteins or protein aggregates that could results in tissue homeostasis disruption, causing organ dysfunction. This process is called aortic valve amyloidosis<sup>17</sup>. Localized valve deposition of amyloid fibrils has been found even in patients without manifest systemic amyloid disease and none of the most common amyloid proteins has been identified in the positive valves<sup>17</sup>. Stuningly, there are few evidences of a high prevalence of amyloid deposits in AS valves, from 50 to 74%<sup>17,18</sup>. Interestingly, in these studies, almost 70% of amyloid positive valves were from men and AVC was three times more abundant in patients with valve amyloid. Thus, the deposition of amyloid in aortic valves may be pathologically important in the promotion of atherosclerotic-like changes and calcium deposition. Thus, amyloid could be identified as a novel therapeutic target to slow or even halt AS progression. Nothing is known about the presence of amyloid in early stages of the disease, namely AVSc. Furthermore, which are the misfolded proteins and the factors associated to amyloid deposition in aortic valves need to be clarified.

In conclusion, different processes could be involved in the development and progression of CAVD between men and

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti</p> <p><b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<p><b>Project Title:</b>          Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.</p>
<p><b>Project Code:</b> GR-2019-12370560</p>	<p><b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika</p>
<p><b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...</p>	<p><b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino</p>
<p><b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b></p>	

women and thus, different therapeutic approaches must be investigated.

It's available a Systematic Review on this topic? No

## Hyphotesis and Specific AIMS

### Hyphotesis and Significance:

- 1) AVSc leads to worst outcomes in women and AS development/progression are characterized by sex-specific differences.
- 2) Aortic valve amyloidosis may contribute to AVSc development and accelerate AS in a sex-specific manner.
- 3) There are sex-specific differences in the molecular processes involved in AS development/progression that encourage the discovery of sex-specific pharmacological treatment.

The sex-specific differences in CAVD onset is poorly studied. The evaluation of clinical sex-specific discrepancies may facilitate the identification of early disease predictors and a better risk stratification strategy for the affected patients. The recognition of sex-specific molecular mechanisms, such as calcification, fibrosis, and amyloidosis, linked to AS onset, may pave the way for the identification of novel pharmacological therapies destined to reduce or even halt its progression, starting a new era of personalized medicine in CAVD.

### Preliminary Data:

Exploring clinical sex-difference in CAVD

To clarify if sex differences in AVC load and/or AVC density may underline different AS pathophysiological processes, we performed a systematic review and meta-analysis of literature. Results from seven studies, including 2914 patients, revealed that AVC load and density is definitely lower in women compared to men, regardless of the individual anatomical characteristics and their cardiovascular risk factors (Fig.1).

We evaluated the prevalence of AVSc in a large population with overt coronary atherosclerosis and the sex-specific impact on 3yrs overall mortality. Our data, on 5118 patients, showed that women (1008) had significantly higher prevalence than men (53 vs 41%,  $p < 0.001$ ). Presence of AVSc leads to higher overall mortality, especially in women with an odds ratio of 2.5 ( $p < 0.0001$ ), while in men was 1.6 ( $p = 0.02$ ) with a significant difference between the sexes (Fig.2).

Evaluating histological sex-related features in AS leaflets.

We have evaluated 36 leaflets explanted during AVR (20 women and 16 men). Overall, amyloidosis was present in 11 leaflets with a prevalence of 15% in women and 50% in men ( $p = 0.02$ ; Fig.3). Calcium grading reveals that leaflets with amyloid deposits had significantly more calcium than leaflets without ( $2.3 \pm 0.3$  vs  $1.3 \pm 0.2$ , respectively;  $p = 0.006$ ).

The trichrome staining showed that men aortic leaflets have dense collagen fibers, while women have loose collagen fibers (Fig.4). Von Kossa staining confirmed that women present calcific lesion 3 times less than men (Fig.5).

Exploring sex-related molecular processes in AS specimens

We analyzed RNA transcript of 240 AS leaflets with microarrays (120 per sex). We found that 279 genes were significantly different between the two groups (adj  $p < 0.05$ ). We noticed that profibrotic genes were highly expressed in women, while procalcific ones were downregulated in women compared to men (Fig.6).

We isolated valve interstitial cells (VIC) from AS leaflets and performed a preliminary poly-A RNA sequencing comparing men and women at baseline. We were able to identify more than 260 mRNA differentially expressed in these cells (adj  $p < 0.05$ ). We also found that 354 non-coding genes were significantly different between VICs isolated from men and women (adj  $p < 0.05$ ; Fig.7). We validated several genes related to fibrotic and calcific pathways in men and women VICs (Fig.8).

In order to test future novel potential pharmacological treatments, the first thing to be done is the implementation of an easy, reproducible, and cost-effective in vitro method to evaluate the cell calcification potential. We tested two different

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing; sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

calcification media and in both, we observed a significantly reduced calcification potential in women than men ( $p < 0.05$ ; Fig. 9).

**Picture to support preliminary data:**

RF\_2019\_Figures.pdf

**Specific Aim 1:**

Study the sex-specific interaction between CAVD, cardiovascular risk factors, and mortality, taking into account the aortic valve calcium localization.

**Specific Aim 2:**

Explore the role of the accumulation of misfolded proteins (aortic valve amyloidosis) as probable cause of sex-specific CAVD development/progression.

**Specific Aim 3:**

Investigate the differences of sex-related calcification and fibrotic processes, testing novel potential pharmacological treatments.

**Experimental Design Aim 1:**

All patients will be enrolled only after signing Patient Information, Informed Consent and authorization to process data in accordance with art.13 of the General Data Protection Regulation.

Cohort#1: patients that underwent coronary artery bypass (n=3080).

Cohort#2: patients that underwent percutaneous intervention (n=2038).

Cohort#3: patients that underwent aortic valve replacement due to AS (n=200).

Task1.1 We will use #1 and #2 to analyze sex differences in cardiovascular risk factors profile, and the association with AVSc prevalence. Then, we will evaluate the effect of AVSc presence on overall and cardiovascular mortality as well as re-hospitalization after 3 years of the intervention.

Task1.2 We will use #3 to evaluate sex-related AVC localization and density, using already collected and stored CT scans (100 per sex). Finally, we will evaluate the influence of sex-specific AVC localization and density on negative outcomes 3 year after surgery.

**Experimental Design Aim 2:**

Cohort#4: patients undergoing surgical AVR due to aortic valve insufficiency and with AVSc (30 per sex).

Cohort#5: patients undergoing surgical AVR due to severe calcific AS (50 per sex).

Clinical, demographic, and echocardiographic characteristics will be collected before cardiac intervention. These patients will undergo clinical, echocardiographic, and CT short-term follow-up.

Task 2.1 We will analyse specimens of #4 to define the presence of misfolded proteins (amyloid). To define the presence of amyloid we will use histological analysis a per method section. Thus, we will define if even at the early stage of CAVD amyloid is present.

Task 2.2 We will analyse specimens of #5 to define the presence of amyloid. We will grade calcium deposition and fibrosis to define the relationship between sexes, valve misfolded proteins, and degree of calcification/fibrosis.

Task 2.3 Data obtained from previous sporadic studies, suggest that none of the common amyloid proteins is found in aortic leaflets. We will analyse the valve proteome to clarify which is the misfolded protein within the aortic valve.

Task 2.4 All patients of #5 will undergo a short-term follow-up. At 1 months and 1 year after AVR, clinical and

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzioe Generale della Ricerca Sanitaria  e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>  esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunit� di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

echocardiographic parameters will be collected. At 1-year patients will also undergo to cardiac CT to evaluate early calcifications of the implanted bioprosthetic valve. Thus, we will evaluate if patients with evidence of amyloidosis in the native valve are more prone to develop early bioprosthetic degeneration.

### Experimental Design Aim 3:

We intend to use human isolated primary aortic VICs from normal (control), thickened (AVSc), and heavily calcified (AS) leaflets. The research group has developed the technique to successfully isolate primary VICs from the aortic valve. At CCM, we have banked VICs from more than 400 patients across all groups.

Task3.1 We will complete the preliminary data by sequencing RNA from controls and AVSc VICs isolated from men and women at baseline (3 per group). We will validate the sex-related top regulated coding and non-coding genes in control, AVSc, and AS (6 per group). We will measure the expression of the most interesting protein by immunohistochemistry, Western blot, and ELISA in the 3 groups comparing the sexes (6 per group).

Task3.2 VICs from the 3 groups comparing men and women will be tested at baseline, in profibrotic condition (TGF $\beta$ 1), and in procalcific condition (inorganic phosphate and  $\beta$ -glycerophosphate with ascorbic acid). We will assess proliferation rate, migration capacity, collagen synthesis, metalloproteases activity, and calcification potential. Each experiment will be tested on 6 samples per group.

Task3.3 We will test several compounds that could interfere with the pathological pathways identified in the preliminary results. We will use DPP4 inhibitors, P2Y2 receptor agonists, and cadherin11 blocking antibody to inhibit or revert calcification. To modulate the fibrotic process we will implement PDGFR, IL-1R1, ET-1 receptor, and CCR5 antagonists and MMP inhibitors and prostacyclin receptor agonists.

### Methodologies and statistical analyses:

Calcium localization and density quantification

3D reconstruction of CT scans of the aortic valve will be done by 3mensio structural heart software (Medical Imaging BV, Netherlands), allowing the semi-automated delineation of AVC localization and quantification.

Amyloidosis evaluation

Fresh leaflets will be fixed, dehydrated, and paraffin-embedded. Sections will be cut and stained with Congo red.

Specimens will be considered positive for amyloid only if visible in polarized light (green birefringence). Three experienced pathologists, using light microscopy, will evaluate the slices. In discordant cases, the slides will be re-evaluated on a multi-headed microscope to achieve consensus.

RNA sequencing

RNA will be isolated from VICs, cDNA libraries and templates will be generated from poly-A RNA. High-throughput sequencing will be done as per manufacturer instruction (Nanopore technologies). Sequenced reads will be aligned vs latest human genome and global assembly for downstream analysis will be created. Expression levels will be estimated and validation will be performed by quantitative and digital PCR.

Calcification and fibrosis assays

VICs will be seeded into plastic dishes and procalcific or profibrotic media will be added.

Different procalcific media will be used as per preliminary results and profibrotic media will be achieved adding TGF $\beta$  (5 and 10 ng), treatments for 3, 7, and 14 days.

Statistical analysis

We will implement a machine learning procedure in order to assess which set of transcripts differs among the groups. All analyses will be performed using R or SAS statistical package v9.2. Variable with skewed distribution will be analyzed after log transformation. All tests will be two-sided; FDR corrected p values lower than 0.05 will be considered significant.

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

#### Sample size planning

Clinical study: 4462 subjects allowed an 80% statistical power when an overall incidence of 8% of 3yrs all-cause mortality was considered as per preliminary results, with an expected hazard ratio increasing by 1.14 factor going from the women to men.

Histology: 10 subjects per group will allow 95% power to deem as significant ( $\alpha=0.05$ ) a between-group difference of 1-fold change (FC), assuming a standard deviation of 0.6 FC.

In vitro: 6 subjects per group will allow 80% power to deem as significant ( $\alpha=0.05$ ) a between-group difference of 4.1-fold change (FC), assuming a standard deviation of 2.3 FC.

#### Expected outcomes:

We expect 1) to identify sex-specific profile of cardiovascular risk factors and morphological characteristics associated with CAVD onset able to early recognition and better risk stratification of CAVD patients and 2) to discriminate sex-specific molecular pathways at the basis of AS, having high probability to be targeted for innovative, personalized for sex, therapies for CAVD.

#### Risk analysis, possible problems and solutions:

Clinical differences between men and women

The proposed clinical part of this study might not reach a significant threshold to see differences between groups. We have minimized this potential problem by including more than one cohort (#1 and #2) with more than 5000 patients already enrolled. Regarding the AS cohort (#3), we will compare men and women matched for age and AS severity.

Sex-related molecular mechanisms

The identification of different modulated pathways involved in CAVD development/progression between men and women could be challenging due to biological variability. Thanks to our preliminary results on 240 AS specimens (microarray) and on RNA sequencing on human primary VICs, we are confident to find different baseline activated molecular pathways.

However, in the event we will not reach statistical significance, we will perform RNA sequencing on VICs under procalcific and profibrotic stimuli at different time points (3, 7, and 14 days).

### Significance and Innovation

Cardiovascular disorders are the main cause of morbidity and mortality of old people for both sexes. However, to date, they are commonly underdiagnosed in women. In addition, the majority of clinical trials and/or basic research studies focusing on CAVD were performed on men. Nowadays, there are no pharmacological therapies for AS treatment. Certain divergence between men and women in the AS development and progression stimulated us to investigate sex-specific approaches for the identification of sex-related molecular pathways responsible for the disease, in order to identify new potential pharmacological treatment of this debilitating and fatal disease. Thus, our project on sex-related differences will allow an early recognition, better risk stratification, and potential better treatments of AS patients, beginning a new era of precision medicine for CAVS patients.

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Description of the complementary and synergy research team

The team is composed of young and experienced investigators with complementary expertise, guaranteed a multidisciplinary approach. The PI (Veronika Myasoedova) has an expertise in clinical study design and coordination, her main research interest is sex-differences in cardiovascular disease development, in particular in atherosclerosis and aortic valve disease. The co-PI (Paola Songia) has expertise in molecular and cellular biology of valve diseases with a special emphasis on the pharmacological approach, while Paolo Poggio, has profound expertise not only on valve diseases but also has the deep knowledge in the use of state of the art biotechnology systems. The collaborator Valentina Parisi is an expert cardiologist with a scientific background specialized in aortic valve pathologies, with a particular interest in cardiac amyloidosis. Alice Bonomi is an expert biostatistician working the unit of biostatistics at CCM, dedicated to providing advice and support in protocol design, database implementation and quality control as well as statistical analysis. The investigators have already proven to collaborate well by publishing several manuscripts in the cardiovascular field and several abstract presentations at national and international conferences.

### Training and tutorial activities

Degree and doctoral students, as well as young postdoctoral researchers, will participate in the proposed study. The dynamic and multi-disciplinary environment, in which these students will be exposed, due to complementarity of the team, will foster the development of young scientists in translational researches. Seminars will be organized at Centro Cardiologico Monzino and at the University of Milan and Naples to raise awareness on aortic valve sclerosis among clinicians and scientists. We will also collaborate with Associazione Internazionale Ricercatori Italiani (AIRicerca - [www.airicerca.org](http://www.airicerca.org)) with the principal mission to promote scientific collaborations, exchange of professional information and cultivate the role of scientists in popular sciences.

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti</p> <p><b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<p><b>Project Title:</b>          Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.</p>
<p><b>Project Code:</b> GR-2019-12370560</p>	<p><b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika</p>
<p><b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...</p>	<p><b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino</p>
<p><b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b></p>	

## Bibliography

- 1 Lindman, B. R. et al. Nature reviews. Disease primers doi:10.1038/nrdp.2016.6 (2016).
- 2 Weinberg, E. J. et al. PLoS one doi:10.1371/journal.pone.0005960 (2009).
- 3 Lindman, B. R. et al. Circulation research doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.300084 (2013).
- 4 Liu, K. A. et al. Pharmacy practice doi:10.18549/PharmPract.2016.01.708 (2016).
- 5 Aggarwal, S. R. et al. Circulation. Cardiovascular imaging doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.980052 (2013).
- 6 Thaden, J. J. et al. European heart journal doi:10.1093/eurheartj/ehv560 (2016).
- 7 Clavel, M. A. et al. Journal of the American College of Cardiology doi:10.1016/j.jacc.2014.05.066 (2014).
- 8 Chaker, Z. et al. Journal of the American Heart Association doi:10.1161/JAHA.117.006370 (2017).
- 9 Duncan, A. I. et al. Anesthesia and analgesia doi:10.1213/01.ane.0000231890.95212.12 (2006).
- 10 Hamed, O. et al. Int J Surg doi:10.1016/j.ijsu.2009.03.005 (2009).
- 11 Genereux, P. et al. Journal of the American College of Cardiology doi:10.1016/j.jacc.2016.02.057 (2016).
- 12 Chandrasekhar, J. et al. Journal of the American College of Cardiology doi:10.1016/j.jacc.2016.10.041 (2016).
- 13 Nguyen, V. et al. JACC. Cardiovascular imaging doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.006 (2016).
- 14 Baumgartner, H. et al. European heart journal doi:10.1093/eurheartj/ehx391 (2017).
- 15 Simard, L. et al. Circulation research doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309306 (2017).
- 16 Parra-Izquierdo, I. et al. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology doi:10.1161/ATVBAHA.118.311504 (2018).
- 17 Kristen, A. V. et al. Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology doi:10.1016/j.carpath.2009.04.005 (2010).
- 18 Treibel, T. A. et al. Circulation research doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310475 (2017).

## Timeline / Deliverables / Payable Milestones

### Timeline

- Mo 1-18: Sex-specific CAVD features, AVC localization, and density.
- Mo 1-12: Patient enrollment cohort#4 and #5
- Mo 1-18: Cell RNA sequencing and validation
- Mo 6-24: Evaluation of AVSc amyloidosis, calcification, and fibrosis. In vitro calcification and fibrosis evaluation.
- Mo 13-30: Amyloid protein identification and validation.
- Mo 13-35: Follow-up of the cohort#5 and analysis of the results.
- Mo 19-35: In vitro pharmacological testing.

### Deliverables

- D1 Report of VIC RNA sequencing.
- D2 Report of sex-specific features associated with CAVD.
- D3 Report of sex-related AVC localization and density
- D4 Report of the in vitro assays on calcification and fibrosis.
- D5 Report of the association between AVSc and valve amyloidosis.
- D6 Report of the histological association between amyloidosis, calcification, fibrosis.
- D7 Report of the identified misfolded proteins within the AS leaflets.
- D8 Report of the follow-up of cohort#5.
- D9 Report of the in vitro pharmacological testing.

Sent date: 21/10/2019 11.04

8 / 30

Sent date of moratorium changes: 29/10/2019 11.07

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Milestones 18 month

- M1 Patient enrolment of cohort#4 and #5 completed.
- M2 Sex-specific features identified.
- M3 Sex-related AVC localization and density completed.
- M4 Valve interstitial cell RNA sequencing and validations completed.

### Milestones 36 month

- M5 Histological evaluation for the association between amyloidosis, calcification, and fibrosis completed.
- M6 In vitro calcification and fibrosis assays completed.
- M7 Identification of the misfolded protein(s) completed.
- M8 Cohort#5 follow-up completed.
- M9 In vitro pharmacological testing completed.

### Gantt chart

RF\_2019\_GANTT\_chart.pdf

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Equipment and resources available

The proposed study has been already approved by both the Scientific and Ethic Committees of Centro Cardiologico Monzino and Azienda Ospedaliera Federico II.

The research team has already collected the entire basal clinical demographical characteristic for cohort#1, #2, and #3. The clinical evaluation will be conducted with top-level echocardiographers and new generation CT scans present in both enrolling institutes.

In addition, the team is fully equipped for all the proposed in vitro assay as well as whole transcriptome sequencing, transcript validation, biochemical analysis, biotechnology methodologies.

The research laboratories include liquid handling robotic workstation, multimode microplate reader, PCR thermo-cyclers, real-time PCR workstations (ViiA 7, ABI 7900, and chip-based digital QuantStudio 3D), KingFisher Flex Purification System, Ion Chef System and a NGS platform (Ion S5 System, Thermo Fischer Scientific).

The pathology lab is already equipped for the identification and grading of amyloidosis, calcium, and fibrosis.

The bioinformatics unit employs a high performing computing (HPC) cluster, composed by 4 single nodes (192 GB RAM) and one head node (12 GB RAM). Specifically, the head node is a DELL poweredge R710 with 2 processors Intel Westmere quad-core; each single node is a DELL poweredge M610 with 2 processors Intel Westmere esa-core (3.46 GHz). The network analyses are performed on a separate workstation with Intel Xeon ES645 processor (2.40 GHz and 32 GB RAM).

The subcontract is requested for Task 2.3. Proteomic will be assessed by Prof. Chambery involved since long time in the proteome/secretome characterization of biological systems by using innovative mass spectrometry technologies.

The "Proteomic and Mass Spectrometry" (ProteoMS) laboratory of our subcontractor Prof. Angela Chambery at the Department of Environmental, Biological and Pharmaceutical Sciences and Technologies of the University of Campania "Luigi Vanvitelli" is equipped with two MALDI-TOF mass spectrometers, a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer. A Xevo TQD Triple Quadrupole is available for the setting-up of selective and sensitive quantitative analyses in SIM and MRM mode. In addition, the lab has been recently implemented with the acquisition of two high resolution exact mass MS/MS platforms coupled to nanoHPLCs based on the advanced hybrid ion trap-Orbitrap MS technology and of the high- efficiency T-Wave ion mobility technology, respectively.

 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzioe Generale della Ricerca Sanitaria  e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti</p> <p><b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>  esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Translational relevance and impact for the National Health System (SSN)

This project:

- 1) Has rationale in the clinical observation of different characteristics and natural history of CAVD, in men and women.
- 2) Focuses on the deep understanding of the sex-specific differences in the pathogenesis of AS, looking at possible sex-related different therapeutic targets.
- 3) Elucidates the clinical impact of the specific AS characteristic at follow-up in terms of both survival and bioprosthetic degeneration.

Due to the progressive aging of the population, AS will be more and more diagnosed. Nowadays the only therapy for AS is valve replacement, with high costs for the SSN. Results of the present project will permit early recognition and better risk stratification of AS patients. The identification of novel, sex-specific, therapeutic targets will permit to identify novel pharmacological treatments. Overall, this project will significantly contribute to reduce aortic valve replacement interventions and the burden of disability in the elderly.

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### PRINCIPAL INVESTIGATOR PROFILE

<b>Name</b> Myasoedova Veronika	<table border="0"> <tr> <td><b>Institution</b></td> <td>Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino</td> </tr> <tr> <td><b>Department/Unit</b></td> <td>Unit for the Study of Aortic, Valvular and Coronary Pathologies</td> </tr> <tr> <td><b>Position Title</b></td> <td>Principal investigator</td> </tr> </table>	<b>Institution</b>	Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino	<b>Department/Unit</b>	Unit for the Study of Aortic, Valvular and Coronary Pathologies	<b>Position Title</b>	Principal investigator
<b>Institution</b>	Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino						
<b>Department/Unit</b>	Unit for the Study of Aortic, Valvular and Coronary Pathologies						
<b>Position Title</b>	Principal investigator						

### Personal Statement

The aim of this project is to investigate the impact of sex on clinical features and molecular pathways involved in the CAVD onset, identifying novel potential pharmacological therapies for CAVD treatment. Considering the experience in the pharmacological, clinical, and in vitro studies design and coordination, expertise in the field of sex-specific differences in cardiovascular disease development/progression, the PI will be responsible for the project. Specifically, the PI will be in charge for the management and integrity of the design and reporting of the research project. The PI will supervise the obtained results, statistical analysis, and data interpretation. She will be also responsible for oversight the compliance, financial, personnel, and other related aspects of the project.

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
Universita Degli Studi Milano, Milan, Italy	MD		1 Professional License to medical practice in Italy
Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia	PhD		4 Pathophysiology and Neurology. Research focus: Gender differences in the development of subclinical atherosclerosis in patients with early signs of cerebrovascular insufficiency
Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia	Specialization		2 Neurology
Moscow Institute of Medical and Social Rehabilitation, Moscow, Russia	MD		6 Medicine

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS	Unit for the Study of Aortic, Valvular, and Coronary Pathologies	Milan, Italy	Research Scientist	2016	2019
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS	Laboratory of Cardiac Biochemistry, Unit of Atherosclerosis Prevention	Milan, Italy	Research Scientist	2011	2015
Institute for Atherosclerosis Research	Clinical Investigation Division	Moscow, Russia	Research scientist	2008	2010
West-German Heart Center Essen, University Duisburg-Essen	Department of Cardiology	Essen, Germany	Research Scientist	2007	2008
Institute for Atherosclerosis Research	Clinical Investigation Division	Moscow, Russia	Research Scientist	2004	2007

**Official H index:** 11.0 ( autocertificated )

**Source:** Scopus

**Scopus Author Id:** 56248042600

**ORCID ID:** 0000-0001-8414-5300

**RESEARCH ID:** K-1024-2016

**Awards and Honors:**

- Finalist of Young Investigator Award, 13th Russian National Congress «Human and Drug», 2006
- Post-Doctoral Fellowship, Fondazione Umberto Veronesi (FUV), 2012

**Other CV Informations:**

Specialized training program on technology commercialization, INNOVA S.p.A Tiburtino Technology Park, Roma Italy, 2010  
 Certificate in Carotid Ultrasound Imaging, Cardiology Monzino Centre, Milan, Italy, 2007  
 Certificate in Carotid Ultrasound Imaging, University of Kuopio, Kuopio, Finland, 2006

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Selected peer-reviewed publications of the PI

Valid for PI minimum expertise level					
Title	Type	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Anti-Atherosclerotic Effects of a Phytoestrogen-Rich Herbal Preparation in Postmenopausal Women.	Article	10.3390/ijms17081318	27529226	8	F
Blood Serum Atherogenicity: Cellular Test for the Development of Anti-Atherosclerotic Therapy	Review	10.2174/1381612823666170102121927	28042768	3	F
Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases	Review	10.1155/2017/1273042	28572872	31	C
Phytoestrogen-Rich Natural Preparation for Treatment of Climacteric Syndrome and Atherosclerosis Prevention in Perimenopausal Women	Article	10.1002/ptr.5841	28593720	3	F
Novel pharmacological targets for calcific aortic valve disease: Prevention and treatments	Review	10.1016/j.phrs.2018.08.020	30149054	2	F
Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling	Review	10.1016/j.yjmcc.2018.08.026	30172754	8	F
Impact of Oxidative Stress and Protein S-Glutathionylation in Aortic Valve Sclerosis Patients with Overt Atherosclerosis	Article	10.3390/jcm8040552	31022838	0	F

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

\*\* Autocertificated

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

For evaluation CV					
Title	Type	DOI	PMID	Cit.*	
Mutation C3256T of Mitochondrial Genome in White Blood Cells: Novel Genetic Marker of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease	Article	10.1371/journal.pone.0046573	23056349	16	
Antiatherogenic effect of grape flavonoids in an ex vivo model	Article	10.1007/s10517-006-0260-7	17364057	18	
Overview of green tea interaction with cardiovascular drugs	Article	10.2174/1381612820666141013135045	25312732	18	
Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery	Review	10.1016/j.jjcc.2015.05.004	26072262	27	
The impact of interferon-regulatory factors to macrophage differentiation and polarization into M1 and M2	Review	10.1016/j.imbio.2017.10.005	29032836	31	
Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Disease	Review	10.1155/2017/1273042	28572872	31	
CD68/macrosialin: Not just a histochemical marker	Review	10.1038/abinvest.2016.116	27869795	36	
Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis	Review	10.1007/s00109-017-1575-8	28785870	46	
Fish oil and postoperative atrial fibrillation: The omega-3 fatty acids for prevention of post-operative atrial fibrillation (OPERA) randomized trial	Article	10.1001/jama.2012.28733	23128104	140	
Anti-atherosclerotic therapy based on botanicals	Review	10.2174/18722083113079990008	23176379	22	

\* Autocertificated

**Employment contract extension:** MYSOEDOVA dich impegno RF 2019.pdf

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Biographical Sketch Contributors 1

<b>Name:</b> Parisi Valentina	<b>Institution</b> Policlinico Federico II <b>Department/Unit</b> Division of Cardiology <b>Position Title</b> Study design patient enrollment, echocardiographic analysis, interpretation of the result and statistical analysis
----------------------------------	--

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
Università degli Studi di Napoli Federico II, Naples Italy	PhD	3	Clinical Physiopathology and Experimental Medicine
Università degli Studi di Napoli Federico II, Naples, Italy	Specialization	5	Cardiology
Università degli Studi di Napoli Federico II, Naples, Italy	MD	6	Medicine

#### Personal Statement:

One of the aims of the project is to explore the role of sex in aortic valve amyloidosis as a probable cause of sex-specific CAVD development/progression. Considering the expertise on cardiac imaging and deep involvement of Dr. Parisi in scientific research, mainly focused on heart valve disease and aortic valve amyloidosis, she will supervise patient enrolment and follow-up while actively participate in acquisition and integration of the results obtained in the project.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II	Department of Translational Medical Sciences	Naples, Italy	Researcher	2017	2019
Università degli Studi di Napoli Federico II	Division of Cardiology	Naples, Italy	Clinical Assistant and Echocardiographer	2012	2019
The Heart Hospital of London	Center of Inherited Cardiovascular Disease	London, UK	Visiting Research Fellow	2010	2011
Università degli Studi di Napoli Federico II	Division of Cardiology	Naples, Italy	Training clinical assistant	2006	2011

#### Awards and Honors

**Official H index:** 14.0 ( autocertificated )

**Source:** Scopus

**Scopus Author Id:** 7005320759

**ORCID ID:** 0000-0003-4614-474X

**RESEARCH ID:** -

#### Awards and Honors:

- PI of STAR 2018 (Starting Grant).
- Winner of the Young Investigator Award (YIA) at Europrevent congress 2014, Amsterdam.
- Winner of the 'Best Abstract' price at the Italian Society of Echocardiography (SIEC) congress 2015, Catania.

Sent date: 21/10/2019 11.04

16 / 30

Sent date of moratorium changes: 29/10/2019 11.07

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<p><b>Project Title:</b>          Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.</p>
<p><b>Project Code:</b> GR-2019-12370560</p>	<p><b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika</p>
<p><b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...</p>	<p><b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino</p>
<p><b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b></p>	

- Winner of the 'best publication' at the 'Ecocardiografia Monaldi' Congress 2015, Naples.
- Fellow of the American College of Cardiology (ACC), from 1st August 2017.
- Fellow of the Italian Society of Geriatrics (SIGG), from 3 December 2016.

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti</p> <p><b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Biographical Sketch Contributors 2

<b>Name:</b> Bonomi Alice	<table> <tr> <td>Institution</td> <td>Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino</td> </tr> <tr> <td>Department/Unit</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Position Title</td> <td>Statistical analysis, data integration and analysis, and manuscript preparation.</td> </tr> </table>	Institution	Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino	Department/Unit		Position Title	Statistical analysis, data integration and analysis, and manuscript preparation.
Institution	Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino						
Department/Unit							
Position Title	Statistical analysis, data integration and analysis, and manuscript preparation.						

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
Università degli Studi di Napoli Federico II, Naples, Italy	PhD	3	Advanced Biomedical and Chiropractic Therapies
Università Degli Studi di Milano, Bicocca	Master Degree	2	Biostatistics and Experimental Statistics
Università Cattolica del Sacro Cuore, Milan, Italy	Bachelor Degree	3	Economical and Actuarial Statistics

#### Personal Statement:

Dr. Bonomi have her working experience as a biostatistician for over 5 years and she mainly worked in the epidemiology of cardiovascular diseases, designing and analyzing data of clinical trials. The overall aim of Dr. Bonomi is to analyze the sex-specific effects of cardiovascular risk factors and aortic valve amyloidosis on CAVD development/progression as well as overall mortality and bioprosthesis degeneration. Specific responsibilities of Dr. Bonomi will be biostatistics, data integration and analysis, and manuscript preparation.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS	Biostatistics Unit	Milan, Italy	Postdoc	2019	2019
Centro cardiologico Monzino, IRCCS	Biostatistics Unit	Milan, Italy	Fellow	2014	2019
Karolinska Institutet	-	Stockholm, Sweden	Visiting PHD Student	2017	2017

#### Awards and Honors

**Official H index:** 8.0 ( autocertificated )

**Source:** Scopus

**Scopus Author Id:** 56452656400

**ORCID ID:** 0000-0001-5409-0791

**RESEARCH ID:** -

#### Awards and Honors:

part of the IMPROVE study group  
 part of the MECKI score research group

 Ministero della Salute Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b> esercizio finanziario anni 2018-2019	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Biographical Sketch Contributors 3

<b>Name:</b> Poggio Paolo	<b>Institution</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino <b>Department/Unit</b> Unit for the Study of Aortic, Valvular and Coronary Pathologies <b>Position Title</b> Study design, RNA sequencing and validations, statistical analysis, and interpretation of the results
------------------------------	---

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy.	PhD	3	Pharmacological Sciences
University of Eastern Piedmont A. Avogadro, Novara, Italy.	Master Degree	2	Pharmaceutical and Medical Biotechnologies
University of Eastern Piedmont A. Avogadro, Novara, Italy.	Bachelor Degree	3	Biotechnology

#### Personal Statement:

The main goal of our project is to identify sex-specific clinical and pathophysiological approach in the management of CAVD patients. The profound experience of Dr. Poggio in the field of valve diseases and his deep knowledge in state of the art biotechnology systems, as well as in the pharmacological field, will allow high performances of biochemical and molecular analysis, validation, and interpretation of sex-related mRNA molecular signatures, and the identification of eventual pharmacological compounds for CAVD treatment.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS	Unit for the Study of Aortic, Valvular, and Coronary Pathologies	Milan, Italy	Group Leader	2015	2018
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS	Laboratory of Cardiac Biochemistry, Aortic, Valvular and Coronary Pathologies Unit	Milan, Italy	Research Scientist	2014	2015
University of Pennsylvania	Harrison Department of Surgical Research, Perelman School of Medicine	Philadelphia PA, USA	Research Specialist	2009	2014

#### Awards and Honors

**Official H index:** 12.0 ( autocertificated )

**Source:** Scopus

**Scopus Author Id:** 12779958200

**ORCID ID:** 0000-0002-7225-3379

**RESEARCH ID:** J-7347-2016

#### Awards and Honors:

- PI in ERA-CVD 2018 Joint Transnational Call (JTC) research project
- Giovanni Galli Prize 2015, Italian society for the study of atherosclerosis (SISA)

Sent date: 21/10/2019 11.04

19 / 30

Sent date of moratorium changes: 29/10/2019 11.07

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<p><b>Project Title:</b>          Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.</p>
<p><b>Project Code:</b> GR-2019-12370560</p>	<p><b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika</p>
<p><b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...</p>	<p><b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino</p>
<p><b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b></p>	

- Travel Grant 2015, European Society of Cardiology (ESC)
- Post-Doctoral Fellowship year 2015, Fondazione Umberto Veronesi (FUV)
- Post-Doctoral Fellowship year 2014, Fondazione Umberto Veronesi (FUV)
- 2011 Novartis International Biotechnology Leadership Camp (BioCamp)

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzion Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b> esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
	<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560
	<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...
<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika	
<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino	
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Biographical Sketch Contributors 4

<b>Name:</b> Songia Paola	<b>Institution</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
	<b>Department/Unit</b> Unit for the Study of Aortic, Valvular and Coronary Pathologies
	<b>Position Title</b> Biochemical, molecular analysis, RNA sequencing and validations

Education/Training - Institution and Location	Degree	Year(s)	Field of study
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	PhD	3	Pharmacological Sciences
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	Degree in Pharmacy	6	Pharmacological Sciences

#### Personal Statement:

The aim of the project is to investigate sex-specific molecular mechanisms associated with the CAVD development/progression. Dr. Songia's experience in molecular and cellular biology will allow the successful performance of the experimental assays on VIC calcific and fibrosis potential. In addition, the Co-PI will supervise and perform biochemical, molecular analysis, RNA sequencing, and validations. She will participate in the analysis and interpretation of the results and in the preparation of the reports and manuscripts.

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS	Unit for the Study of Aortic, Valvular, and Coronary Pathologies	Milan, Italy	Post-Doctoral Research Fellow	2017	2019
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS	Laboratory of Cardiac Biochemistry	Milan, Italy	Research Fellow	2010	2016

#### Awards and Honors

**Official H index:** 6.0 ( autocertificated )

**Source:** Scopus

**Scopus Author Id:** 55344769200

**ORCID ID:** 0000-0002-4942-3827

**RESEARCH ID:** D-7828-2019

#### Awards and Honors:

-

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators					
Collaborato	Title	Type	DOI	PMID	Cit.*
Bonomi Alice	Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison	Article	10.1002/ejhf.989	28949086	16
Bonomi Alice	Vitamin D plasma levels and in-hospital and 1-year outcomes in acute coronary syndromes	Article	10.1097/MD.0000000000000857	25984675	21
Bonomi Alice	Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: Data from the MECKI Score Research Group	Article	10.1002/ejhf.534	27135769	31
Songia Paola	Biological features of thoracic aortic diseases. Where are we now, where are we heading to: Established and emerging biomarkers and molecular pathways	Review	10.1093/ejcts/ezs647	23293317	15
Songia Paola	Analysis, physiological and clinical significance of 12-HETE: A neglected platelet-derived 12-lipoxygenase product	Review	10.1016/j.jchromb.2014.03.015	24685839	34
Songia Paola	Human monocyte-derived macrophages spontaneously differentiated in vitro show distinct phenotypes	Article	10.1002/jcp.24301	23255209	39
Poggio Paolo	Human myxomatous mitral valve prolapse: Role of bone morphogenetic protein 4 in valvular interstitial cell activation	Article	10.1002/jcp.22999	22105615	31
Poggio Paolo	Insights into the use of biomarkers in calcific aortic valve disease	Review		20845891	31
Poggio Paolo	Oxidative stress modulates vascular smooth muscle cell phenotype via CTGF in thoracic aortic aneurysm	Article	10.1093/cvr/cvt205	23985903	46
Parisi Valentina	Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients on chronic haemodialysis	Article	10.1093/ndt/gfp747	20075436	35
Parisi Valentina	Vascular endothelial growth factor blockade prevents the beneficial effects of $\beta$ -blocker therapy on cardiac function, angiogenesis, and remodeling in heart failure	Article	10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000329	24029661	41
Parisi Valentina	Prognostic Significance of Left Atrial Volume Dilatation in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy	Article	10.1016/j.echo.2008.11.001	19131006	54

\* Autocertificated

( Data changed during the moratorium period )



*Ministero della Salute*

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria  
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti

BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019  
esercizio finanziario anni 2018-2019

<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.	
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

Total proposed budget ( Euro )				
Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1a Staff Salary	49.400,00	49.400,00	not permitted	0,00
1b Researchers' Contracts	216.000,00	0,00	216.000,00	48,00
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Supplies	174.000,00	0,00	174.000,00	38,67
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Subcontracts *	20.000,00	0,00	20.000,00	4,44
3d Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 Convegni	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Overheads *	40.000,00	0,00	40.000,00	8,89
9 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Total</b>	<b>499.400,00</b>	<b>49.400,00</b>	<b>450.000,00</b>	<b>100,00</b>

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

Report the Co-Funding Contributor:

The Staff salary will be covered by Centro Cardiologico Moznino, IRCCS.

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing; sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

Budget Justification	
1a Staff Salary	Three members involved: Post-doctoral fellow (24 months 20%, 13,600 euro), research scientist (36 months at 20%, 22000 euro) and biostatistic (24 months at 20%, 13,600)
1b Researchers' Contracts	Two research/clinicians required: two post-doctoral fellows for 3 years
2 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a Supplies	Disposable materials for echo gel, biochemical, molecular, cellular, and histological analyses and RNA sequencing.
3b Model Costs	-
3c Subcontracts	The subcontract is requested for Task 2.3. Proteomic will be assessed by Prof. Chambery involved since long time in the proteome/secretome characterization of biological systems by using innovative mass spectrometry technologies.
3d Patient Costs	-
4 IT Services and Data Bases	-
5 Publication Costs	-
6 Convegni	-
7 Travels	-
8 Overheads	Insurances, repairs, electricity, heating and air conditioning, taxes and utilities, cleaning and maintenance of the premises.
9 Coordination Costs	-

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

Proposed total budget UO1 Institution: Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1a Staff Salary	49.400,00	49.400,00	not permitted	0,00
1b Researchers' Contracts	102.000,00	0,00	102.000,00	37,06
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Supplies	128.250,00	0,00	128.250,00	46,59
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Subcontracts	20.000,00	0,00	20.000,00	7,27
3d Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 Convegni	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Overheads	25.000,00	0,00	25.000,00	9,08
9 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Total</b>	<b>324.650,00</b>	<b>49.400,00</b>	<b>275.250,00</b>	<b>100,00</b>

Report the Co-Funding Contributor:



*Ministero della Salute*

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria  
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti

BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019  
esercizio finanziario anni 2018-2019

**Project Title:**

Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.

**Project Code:** GR-2019-12370560

**Principal Investigator:** Myasoedova Veronika

**Research Type:** a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

**Applicant Institution:** Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino

**Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno**

**Budget Justification**

1a Staff Salary	Three members involved: Post-doctoral fellow (24 months 20%, 13,600 euro), research scientist (36 months at 20%, 22000 euro) and biostatistic (24 months at 20%, 13,600)
1b Researchers' Contracts	One research/clinicians required for 3 years
2 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a Supplies	Disposable materials for echo gel, biochemical, molecular and cellular analyses and RNA sequencing.
3b Model Costs	-
3c Subcontracts	The subcontract is requested for Task 2.3. Proteomic will be assessed by Prof. Chambery involved since long time in the proteome/secretome characterization of biological systems by using innovative mass spectrometry technologies.
3d Patient Costs	-
4 IT Services and Data Bases	-
5 Publication Costs	-
6 Convegni	-
7 Travels	-
8 Overheads	Insurances, repairs, electricity, heating and air conditioning, taxes and utilities, cleaning and maintenance of the premises.
9 Coordination Costs	-

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

Proposed total budget UO2 Institution: Policlinico Federico II (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1a Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
1b Researchers' Contracts	114.000,00	0,00	114.000,00	65,24
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Supplies	45.750,00	0,00	45.750,00	26,18
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
3d Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 Convegni	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Overheads	15.000,00	0,00	15.000,00	8,58
9 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>174.750,00</b>	<b>0,00</b>	<b>174.750,00</b>	<b>100,00</b>

Report the Co-Funding Contributor:



*Ministero della Salute*  
Direzioe Generale della Ricerca Sanitaria  
e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti

BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019  
esercizio finanziario anni 2018-2019

**Project Title:**

Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.

**Project Code:** GR-2019-12370560

**Principal Investigator:** Myasoedova Veronika

**Research Type:** a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...

**Applicant Institution:** Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino

**Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno**

**Budget Justification**

1a Staff Salary	-
1b Researchers' Contracts	One researcher/clinicians required for 3 years
2 Equipment (Leasing - Rent)	-
3a Supplies	Disposable for echo gel, biochemical, and histological analysis
3b Model Costs	-
3c Subcontracts	-
3d Patient Costs	-
4 IT Services and Data Bases	-
5 Publication Costs	-
6 Convegni	-
7 Travels	-
8 Overheads	Insurances, electricity, heat and air conditioning, taxes and utilities, cleaning and maintenance of the premises
9 Coordination Costs	-

 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

### Principal Investigator Data

Cognome: Myasoedova  
 Nome: Veronika  
 Codice fiscale: MYSVVK81R56Z154K  
 Documento: Carta d'identità, Numero: AY 8556071  
 Data di nascita: 16/10/1981  
 Luogo di nascita: Zheleznodorozhny Russia  
 Provincia di nascita: EE  
 Indirizzo lavorativo: via Carlo Parea 4  
 Città: Milano  
 CAP: 20138  
 Provincia: MI  
 Email: veronika.myasoedova@ccfm.it  
 Altra email: veronika.myasoedova@gmail.com  
 Telefono: 3205665249  
 Altro telefono: 0258002748  
 Fax: 3205665249  
 Qualifica: medico ricercatore  
 Struttura: Unità di Ricerca Studio delle patologie aortiche, valvolari e coronariche  
 Istituzione: Centro Cardiologico Monzino, IRCCS  
 Datore/ente di lavoro? Si  
 Datore/ente di lavoro SSN? Si  
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:  
 Nome istituzione SSN: Centro Cardiologico Monzino, IRCCS  
 Tipo contratto: Lavoro Para-Subordinato a Tempo determinato Full Time contratto COCOCO

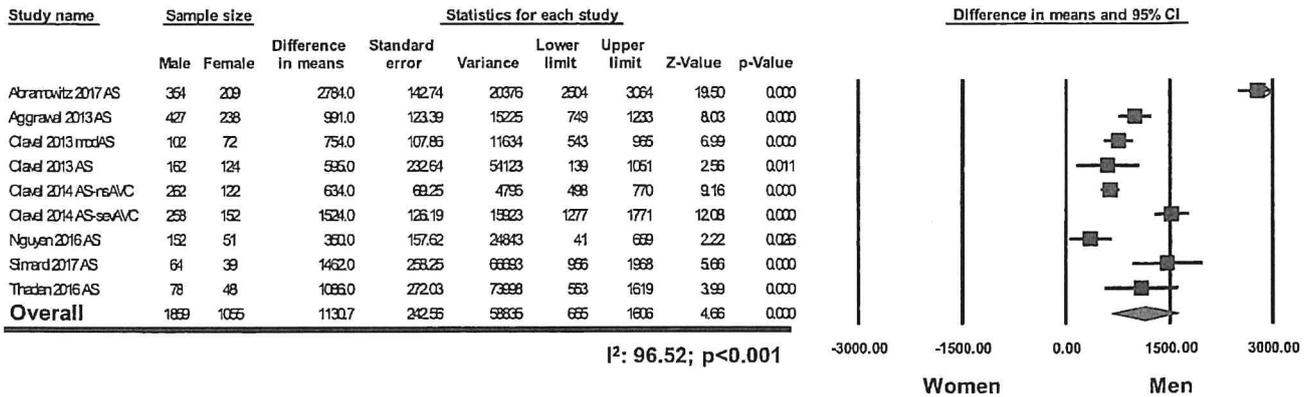
 <p><i>Ministero della Salute</i>          Direzione Generale della Ricerca Sanitaria          e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti  <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b>          esercizio finanziario anni 2018-2019</p>	<b>Project Title:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification.
<b>Project Code:</b> GR-2019-12370560	<b>Principal Investigator:</b> Myasoedova Veronika
<b>Research Type:</b> a) Theory-enhancing: sviluppare procedure altamente innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...	<b>Applicant Institution:</b> Centro Cardiologico S.P.A. Fondazione Monzino
<b>Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno</b>	

**Project validation result**

**Project validation result after moratorium changes**

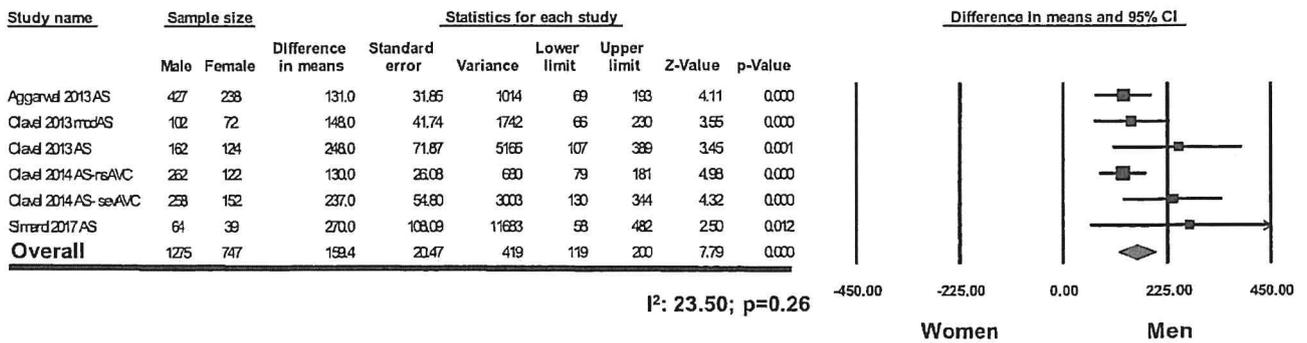
**A**

### Aortic Valve Calcium Load



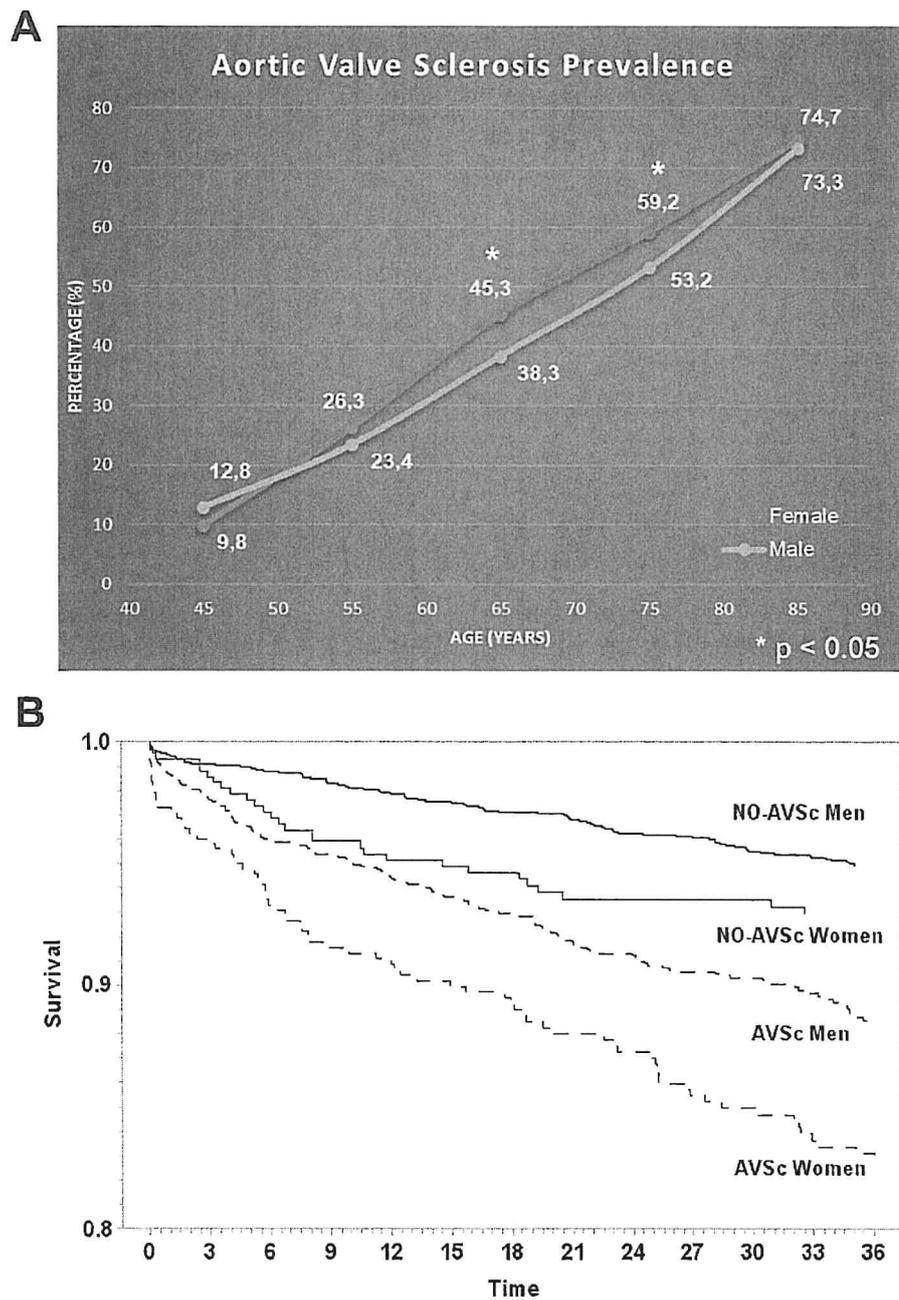
**B**

### Normalized Aortic Valve Calcium Density



**Figure 1. Aortic valve calcification in men and women.**

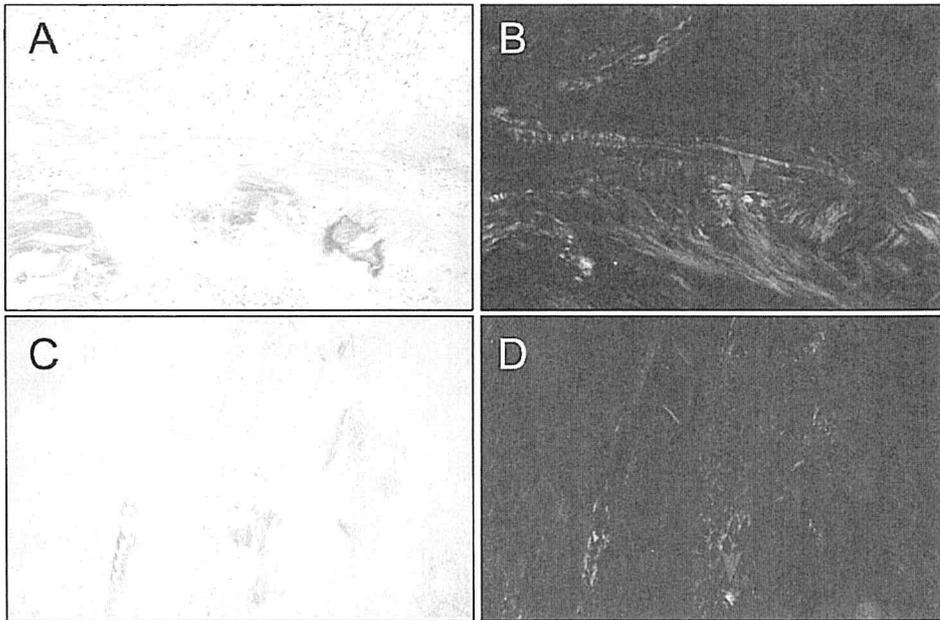
CT calcium was evaluated with the difference in means (MD) with SE between men and women. (A) Forest plot of aortic valve calcium (AVC) load in men and women, expressed as continuous variable in Agatston unit (AU). (B) Forest plot of AVC normalized density in men and women, expressed as continuous variable in AU/cm<sup>2</sup>. Blue diamonds represent the estimated overall effect, while black squares represent each study with 95%CI.



**Figure 2. Aortic valve sclerosis (AVSc) prevalence and outcomes in men and women.**

(A) Difference in AVSc prevalence between men and women represented as percentage relative to age. (B) Survival curve of AVSc presence (AVSc)/absence (NO-AVSc) in men and women in 36 months of follow-up.

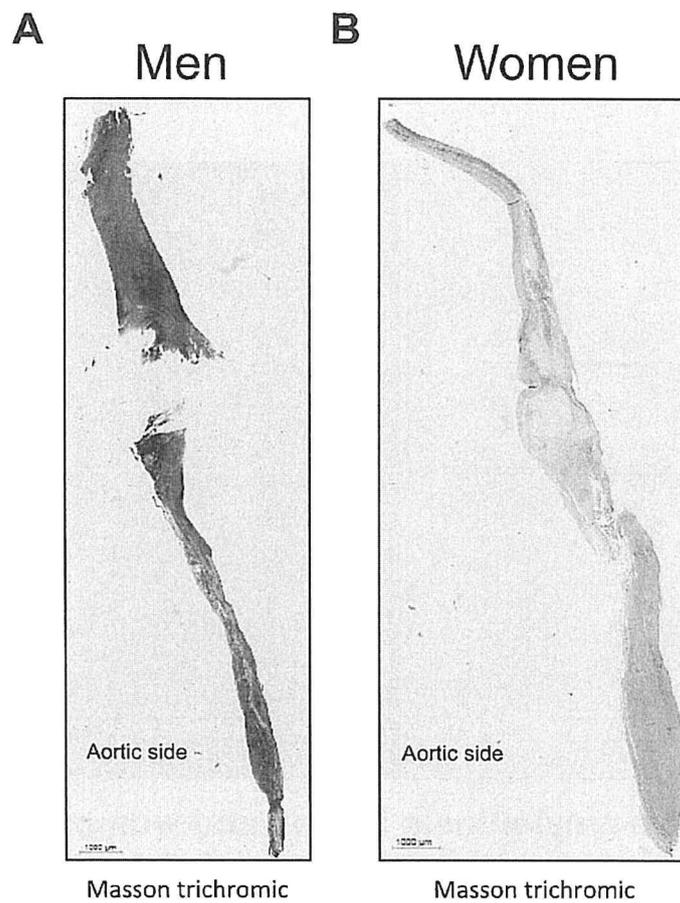
## Histology Amyloidosis



**Figure 3. Aortic valve amyloidosis in men and women.**

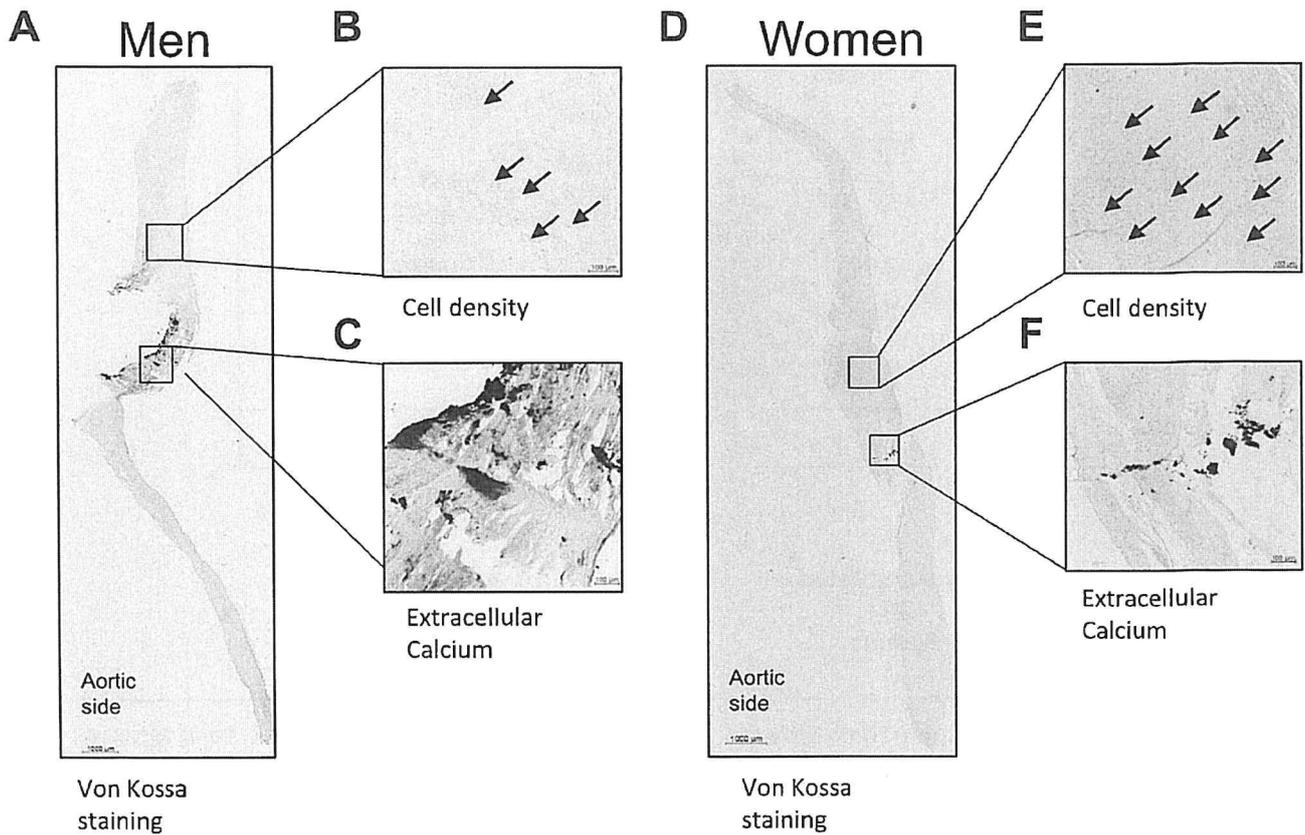
(A-B) Representative images showing Congo red special stain of stenotic valves from men observed under bright light (A) and polarized light (B).

(C-D) Representative images showing the same staining of stenotic aortic valves from women observed under bright light (C) and polarized light (D). Red arrows indicates amyloids. Magnification 10x.



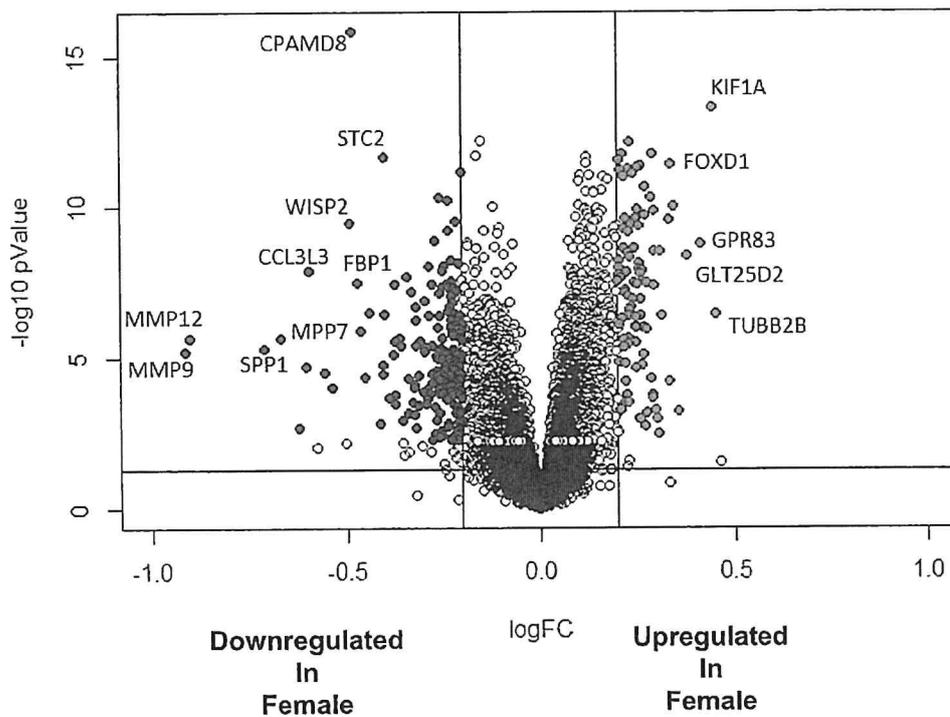
**Figure 4. Extracellular matrix composition of stenotic aortic (AS) valves in men and women.**

Representative reconstructed panoramic images of Masson's trichrome staining of AS leaflets from men (A) and women (B).



**Figure 5. Aortic valve calcification in men and women.**

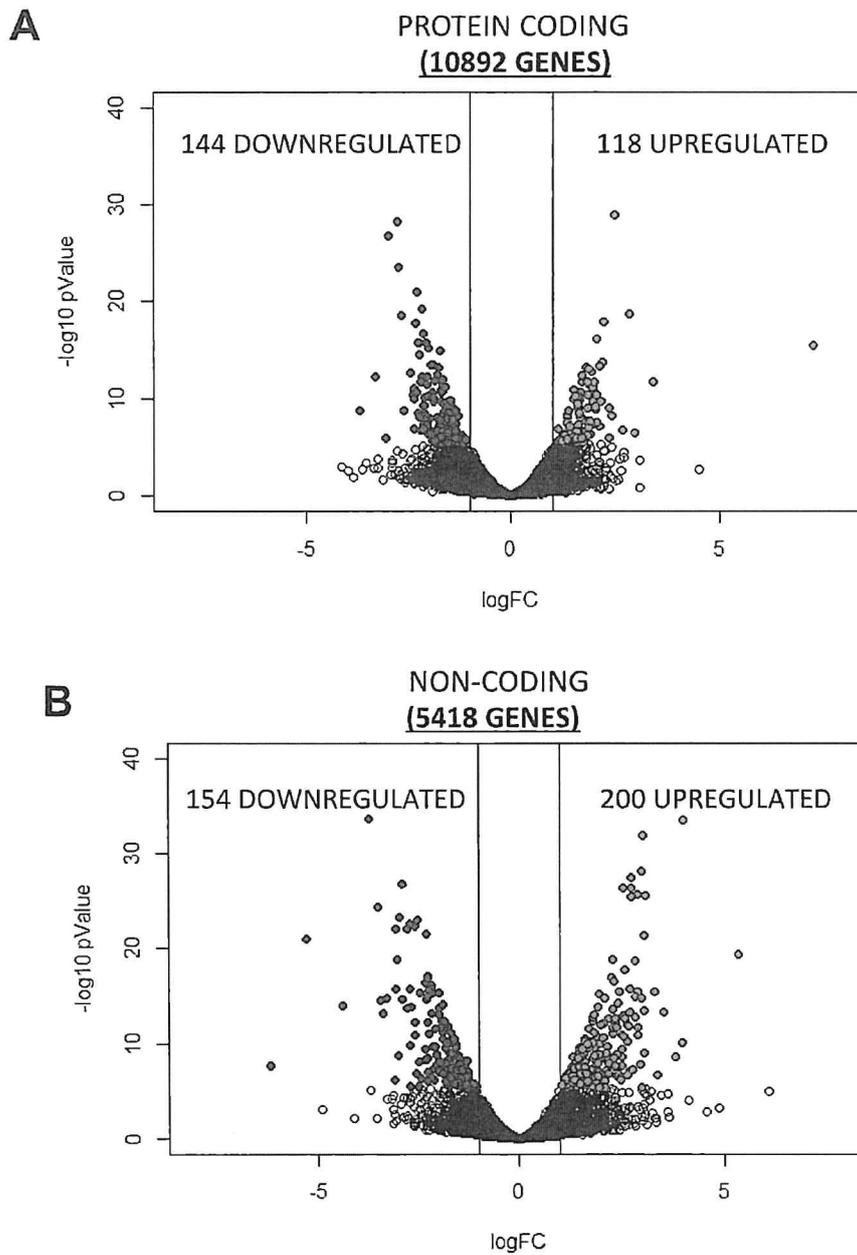
Representative reconstructed panoramic images of von Kossa staining of men (A) and women (D) leaflets and relative digital zoom on cell density (B-E) and extracellular calcium deposition (C-F). Black arrows indicate cell nuclei. Magnification 10x.

**A****Volcano plot****B**

PROFIBROTIC GENES UPREGULATED IN FEMALES		PROCALCIFIC GENES DOWNREGULATED IN FEMALES	
Gene Symbol	Gene Annotation	Gene Symbol	Gene Annotation
TGF- $\beta$ 2, 3	Transforming Growth Factor Beta 2, 3	SPP1	Secreted Phosphoprotein 1
SMAD9	SMAD Family Member 9	MMP9	matrix metalloproteinase 9
IGFBP5	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 5	S100A9	S100 Calcium Binding Protein A9
LOX	Lysyl Oxidase	IBSP	Integrin Binding Sialoprotein
FGF 9, 12, 14, 18	Fibroblast Growth Factors	APOE	Apolipoprotein E
TIMP 3	Metalloproteinase Inhibitor 3	LAPTM5	Lysosomal Protein Transmembrane 5

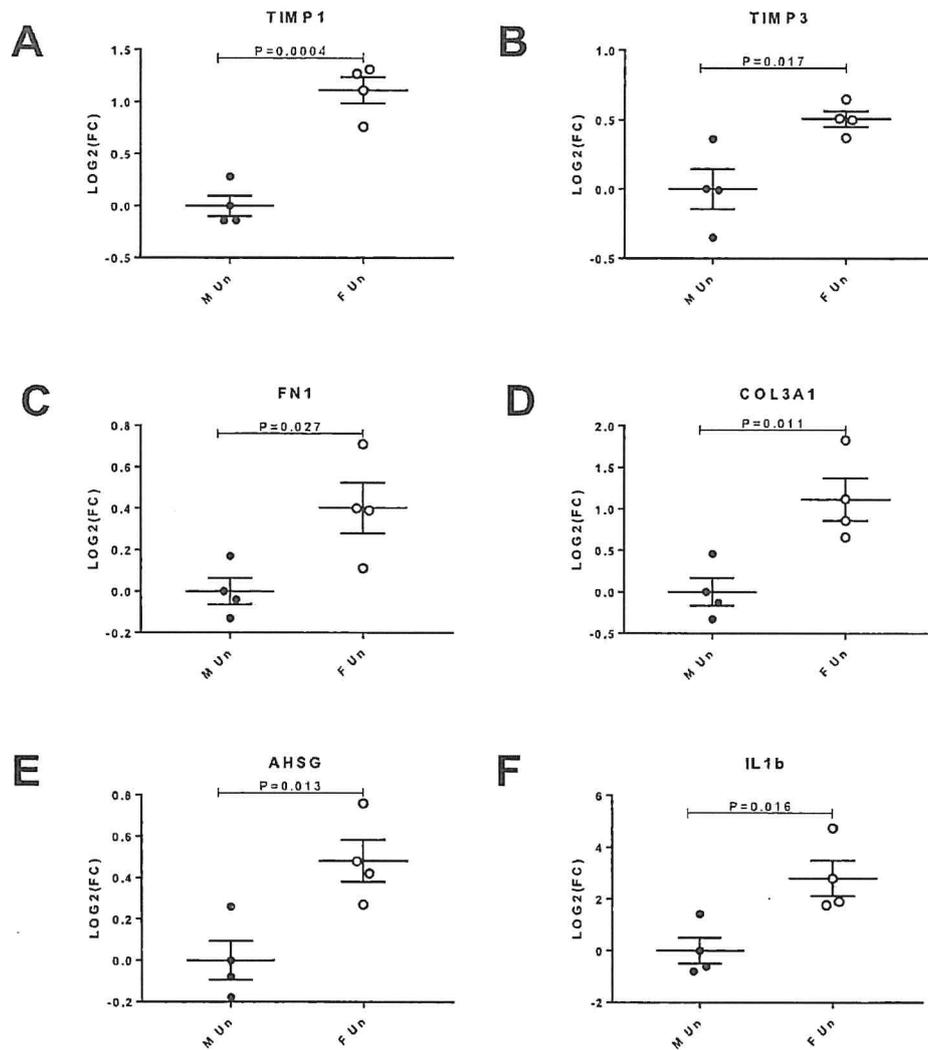
**Figure 6. Gene expression analysis of stenotic aortic (AS) valves from men and women.**

(A) Volcano plot reporting whole tissue differential gene expression analysis of 120 men vs 120 women AS leaflets. Blue and red points represent downregulated and upregulated genes in women, respectively. (B) Table highlighting top differentially expressed genes involved in fibrosis and calcification pathways.



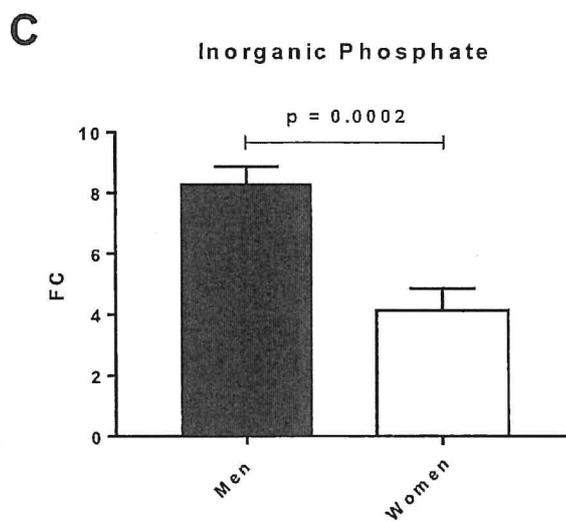
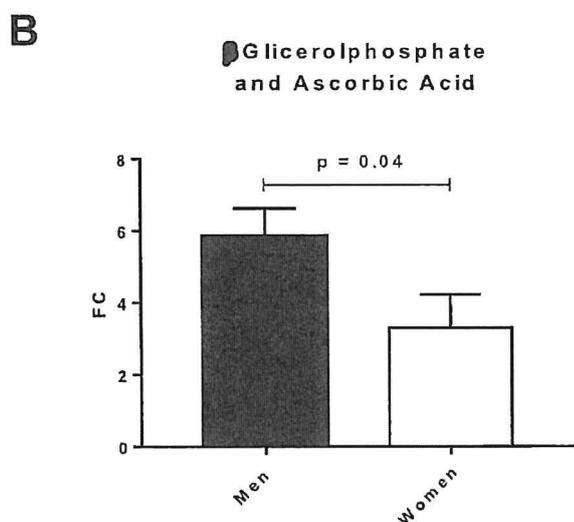
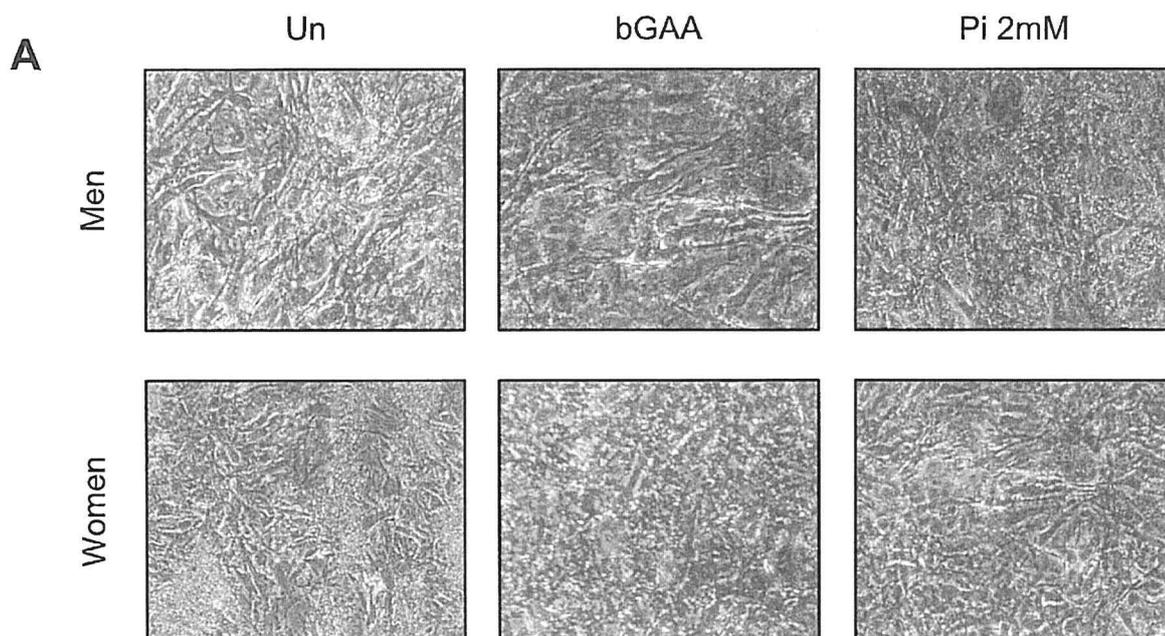
**Figure 7. Gene expression analysis of stenotic aortic valve interstitial cells (VIC) isolated from men and women.**

Volcano plot reporting differential gene expression analysis of VICs isolated from women vs men. Blue points represent downregulated genes and red points upregulated ones in women compared to men. **(A)** Protein coding gene. **(B)** Poly-adenylated non-coding genes.



**Figure 8. Validation of gene expression in stenotic aortic valve interstitial cells (VIC) isolated from men and women.**

Real Time quantification of mRNA relative expression in VICs isolated from men (M) and women (F) at steady state (Un). **(A)** Tissue inhibitor of metalloproteinases type 1 (TIMP1). **(B)** TIMP type 3 (TIMP3). **(C)** Fibronectin 1 (FN1). **(D)** Collagen type III alpha 1 chain (COL3A1). **(E)** Fetuin-A (AHSG). **(F)** Interleukin 1 beta (IL1b). Data are expressed as LOG<sub>2</sub> of the fold change (LOG<sub>2</sub>(FC)).



**Figure 9. *In vitro* calcification of stenotic aortic valve interstitial cells (VIC) isolated from men and women.**

(A) Representative images of Alizarin red staining on VIC in normal culture conditions (Un), treated with  $\beta$ Glycerolphosphate and ascorbic acid (bGAA) and with inorganic phosphate 2mM (Pi 2mM) for 7 days. (B) Bar graph representing the extracellular calcium quantification of VICs treated with  $\beta$ Glycerolphosphate and ascorbic acid. (C) Bar graph representing the extracellular calcium quantification of VICs treated with inorganic phosphate 2mM. Data are expressed as fold change (FC) calculated on the relative calcification in normal culture conditions.

AIM	Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36				
1	Sex-specific CAVD features																																								
	AVC localization and density																																								
	Cohort#4 enrollment																																								
	Cohort#5 enrollment																																								
2	AVSc and amyloidosis evaluation																																								
	Amyloidosis, calcification, and fibrosis association																																								
	Amyloid protein identification and validation																																								
	Cohort#5 clinical follow-up and analysis																																								
	Valve interstitial cell RNA sequencing and validation																																								
3	In vitro calcification and fibrosis evaluation																																								
	In vitro pharmacological testing																																								
	Milestones																		M1	M3																	M6	M8			
Deliverables																		M2	M4																	M5	M7	M9			
																				D1																	D4	D5	D6	D7	D8

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019 fondi          esercizio finanziario 2018-2019</b>	<b>Titolo progetto:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

**DATI DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR E DEI RESPONSABILI DELLE UNITA' OPERATIVE**

**PRINCIPAL INVESTIGATOR**

Nome	Cognome	Data di nascita	Codice Fiscale
Veronika	Myasoedova	16/10/1981	MYSVNK81R56Z154K

**RIFERIMENTI PROFESSIONALI**

Datore di Lavoro	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
Sede Datore di lavoro	via Parea 4, 20138 Milano		
Posizione presso Datore di Lavoro	medico ricercatore		
Istituzione SSN	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
Posizione Contrattuale nel SSN	Non di ruolo		
Tipo Contratto nel SSN	Lavoro Para-Subordinato a Tempo determinato Full Time contratto COCOCO		
Indirizzo lavoro	via Parea 4, 20138 Milano		
Sede di svolgimento del Progetto	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
	Telefono	Fax	E-mail
	0258002748	0258002623	veronika.myasoedova@ccfm.it
			Cellulare

**CO-PI**

Nome	Cognome	Data di nascita	Codice Fiscale
Paola	Songia	26/08/1985	SNGPLA85M66B149S

**RIFERIMENTI PROFESSIONALI**

Datore di Lavoro	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
Sede Datore di lavoro	via Parea 4, 20138 Milano		
Posizione presso Datore di Lavoro	ricercatore		
Istituzione SSN	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
Posizione Contrattuale nel SSN	Di Ruolo		
Tipo Contratto nel SSN	Lavoro Subordinato a Tempo indeterminato FULL TIME		
Indirizzo lavoro	via Parea 4, 20138 Milano		
Sede di svolgimento del Progetto	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
	Telefono	Fax	E-mail
	0258002748	0258002623	paola.songia@ccfm.it
			Cellulare

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019 fondi          esercizio finanziario 2018-2019</b>	<b>Titolo progetto:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

### SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il progetto prevede sperimentazione animale? (SI/NO) **NO**  
 (Se SI specificare)

Titolo Progetto Autorizzato Sperimentazione Animale	////////
Nominativo del responsabile sperimentazione animale	////////
Ente responsabile sperimentazione animale	////////
Data Decreto autorizzazione sperimentazione animale	///
Numero autorizzazione sperimentazione animale	////////
Durata in mesi sperimentazione animale	////////
Tipo animali sperimentazione animale	////////
Numero animali sperimentazione animale	////
Ulteriori Enti finanziatori del progetto di sperimentazione animale	////////
Numero identificativo univoco e data di richiesta autorizzazione alla Direzione generale competente del Ministero della salute	////

Allegare al presente modulo il decreto autorizzativo alla sperimentazione animale, ovvero autodichiarazione di impegno a trasmettere l'atto finale di approvazione contestualmente alla comunicazione di inizio attività del progetto, pena decadenza del progetto dal finanziamento.

Nel caso in cui la denominazione del progetto sia diversa dal titolo del progetto da finanziare, si deve allegare autodichiarazione del responsabile del Benessere Animale attestante che l'autorizzazione presentata è valida per il progetto in questione.

Allegata autodichiarazione del responsabile del benessere animale sulla sperimentazione animale? (SI/NO) **NO**

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019</b> fondi esercizio finanziario 2018-2019	<b>Titolo progetto:</b> Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

COMITATO ETICO

Il progetto di ricerca prevede il parere del Comitato Etico? (SI/NO) **SI**

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto sottomesso al Comitato etico	Meccanismi sesso-specifici coinvolti nello sviluppo della malattia calcifica della valvola aortica: dalla fibrosi alla calcificazione
Comitato Etico di riferimento principale	<b>Comitato Etico degli IRCSS IE0 e CCM</b>
Data parere del Comitato Etico Principale	21/12/2020
Eventuale Comitato Etico Locale di riferimento	//////
Eventuale Data parere del Comitato Etico Locale di riferimento	///
Parere Comitato Etico	Progetto approvato: <input checked="" type="radio"/> senza modifiche <input type="radio"/> con modifiche
Nominativo del responsabile presentazione progetto al Comitato Etico	<b>Veronika Myasoedova</b>
Istituzione di Appartenenza del responsabile presentazione progetto al Comitato Etico	<b>Centro Cardiologico Monzino IRCCS</b>
Data ed estremi identificativi della richiesta al CE	<b>R1348/20-CCM1418</b>

Allegare al presente modulo il parere del Comitato Etico, ovvero autodichiarazione di impegno a trasmettere l'atto finale di approvazione contestualmente alla comunicazione di inizio attività del progetto, pena decadenza del progetto dal finanziamento

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019 fondi          esercizio finanziario 2018-2019</b>	Titolo progetto: <b>Sex-specific mechanisms in the development of          calcific aortic valve disease: from fibrosis to          calcification</b>
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

#### UNITA' OPERATIVE

<b>U.O.1-Istituzione</b>	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
Unità operativa	Unit for the Study of Aortic, Valvular and Coronary Pathologies		
Responsabile U.O. del progetto	Veronika Myasoedova		
Datore di Lavoro	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
Sede lavoro	via Parea 4, 20138 Milano		
Posizione presso Datore di Lavoro	Medico ricercatore		
Istituzione SSN	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
Posizione Contrattuale nel SSN	Non di ruolo		
Tipo Contratto nel SSN	Lavoro Para-Subordinato a Tempo determinato Full Time contratto COCOCO		
U.O.C SSN dove sarà svolto il progetto	Unit for the Study of Aortic, Valvular and Coronary Pathologies		
Indirizzo lavoro	via Parea 4, 20138 Milano		
Sede di svolgimento del Progetto	Centro Cardiologico Monzino IRCCS		
Indirizzo lavoro	via Parea 4, 20138 Milano		
	Telefono	Fax	E-mail
	0258002748	0258002623	veronika.myasoedova@ccfm.it

<b>U.O.2-Istituzione</b>	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II
Unità operativa	UO complessa di Geriatria
Responsabile U.O. del progetto	Valentina Parisi
Datore di Lavoro	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II
Sede lavoro	via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli
Posizione presso Datore di Lavoro	Dirigente medico
Istituzione SSN	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II
Posizione Contrattuale nel SSN	Di Ruolo
Tipo Contratto nel SSN	Lavoro Subordinato a Tempo indeterminato FULL TIME
Indirizzo lavoro	via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli
Sede di svolgimento del Progetto	Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019 fondi          esercizio finanziario 2018-2019</b>	Titolo progetto:  <b>Sex-specific mechanisms in the development of          calcific aortic valve disease: from fibrosis to          calcification</b>
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

Indirizzo lavoro	via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli		
	Telefono	Fax	E-mail
	3396243997		valentina.parisi@unina.it

U.O.3-Istituzione	//////////		
Unità operativa	//////////		
Responsabile U.O. del progetto	//////////		
Datore di Lavoro	//////////		
Sede lavoro	//////////		
Posizione presso Datore di Lavoro	//////////		
Istituzione SSN	//////////7		
Posizione Contrattuale nel SSN	Nessuna Posizione nel SSN		
Tipo Contratto nel SSN	Nessun Contratto nel SSN		
Indirizzo lavoro	//////////		
Sede di svolgimento del Progetto	//////////		
Indirizzo lavoro	//////////		
	Telefono	Fax	E-mail
	//////////	//////////	//////////

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019 fondi          esercizio finanziario 2018-2019</b>	Titolo progetto:  <b>Sex-specific mechanisms in the development of          calcific aortic valve disease: from fibrosis to          calcification</b>
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

**DICHIARAZIONE DEL RAPPRESENTANTE LEGALE  
 SULLA POSIZIONE LAVORATIVA DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR**

Il/La sottoscritto/a Mauro Melis nato/a a Ancona il 09/02/1955  
 in ossequio agli adempimenti di cui al Bando Ricerca Finalizzata 2019, in qualità di Rappresentante legale del  
 Destinatario Istituzionale Centro Cardiologico Monzino IRCCS ai sensi degli artt. 12 e 12bis D.Lgs 502/92, dichiara sotto  
 la propria responsabilità quanto segue :

- Il Principal Investigator (PI) del progetto sopra indicato è: Veronika Mysoedova
- Il PI svolge la propria attività lavorativa presso: Centro Cardiologico Monzino IRCCS

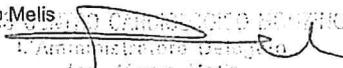
con la qualifica di: Medico Ricercatore

- Il PI svolgerà il progetto presso la seguente struttura del SSN afferente a questo  
 Destinatario Istituzionale: Centro Cardiologico Monzino IRCCS  
 Unità operativa dove sarà svolta la ricerca: Unit for the Study of Aortic, Valvular and Coronary Pathologies  
 Indirizzo dell'unità operativa: via Parea 4, 20138 Milano

Nel caso in cui il PI svolga la ricerca presso una struttura del SSN o di altro Destinatario Istituzionale, non facendo parte  
 del personale di ruolo di detta struttura, specificare: la tipologia del contratto para-subordinato full time contratto CoCoCo regolativo  
 del rapporto sottoscritto il 01/01/2019 tra il Destinatario Istituzionale/Struttura SSN Centro Cardiologico Monzino IRCCS e  
 il/la Veronika Mysoedova della durata di mesi: 48

La ricerca verrà svolta da P.I. con rapporto di esclusività.

Firma del rappresentante legale del destinatario istituzionale

Mauro Melis 

**BUDGET SINTETICO – FINANZIAMENTO A CARICO DEL MOH**

VOCI DI SPESA	RIPARTIZIONE FINANZIAMENTO
1. Personale a Contratto (Personell-Researcher Contracts)	€216.000,00
2. Attrezzature (Leasing-Affitto) (Equipment)	€0,00
3. Consumi (Consumables)	€194.000,00
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Bases)	€0,00
5. Pubblicazioni (Publication Costs)	€0,00
6. Convegni	€0,00
7. Missioni (Travels)	€0,00
8. Spese Generali (Overheads)	€40.000,00
9. Spese di Coordinamento (Coordination Costs)	€0,00
<b>TOTALE</b>	<b>€450.000,00</b>



 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019 fondi          esercizio finanziario 2018-2019</b>	Titolo progetto:  <b>Sex-specific mechanisms in the development of          calcific aortic valve disease: from fibrosis to          calcification</b>
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

### BUDGET ANALITICO TOTALE

COSTI	BUDGET TOTALE	COFINANZIAMENTI <sup>(1)</sup>	COSTI COMPLESSIVI A CARICO DEL MOH	U.O.1 COSTI A CARICO DEL MOH	U.O.2 COSTI A CARICO DEL MOH	U.O.3 COSTI A CARICO DEL MOH
1a. PERSONELL- Staff Salary	€49.400,00	€49.400,00	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
1b. PERSONELL - Researchers Contracts	€216.000,00	€0,00	€216.000,00	€102.000,00	€114.000,00	€0,00
2. Equipment (Leasing-Rent)	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
3a. CONSUMABLES-Supplies	€174.000,00	€0,00	€174.000,00	€128.250,00	€45.750,00	€0,00
3b. CONSUMABLES Model Costs	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
3c. CONSUMABLES Subcontracts	€20.000,00	€0,00	€20.000,00	€20.000,00	€0,00	€0,00
3d. CONSUMABLES Patient costs	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
4. IT Services and Data Bases	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
5. Publication Costs	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
6. Convegni <sup>(2)</sup>	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
7. Travels <sup>(3)</sup>	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00
8. Overheads	€40.000,00	€0,00	€40.000,00	€25.000,00	€15.000,00	€0,00
9. Coordination Costs <sup>(4)</sup>	€0,00	€0,00	€0,00	€0,00	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
<b>Total</b>	<b>€499.400,00</b>	<b>€49.400,00</b>	<b>€450.000,00</b>	<b>€275.250,00</b>	<b>€174.750,00</b>	<b>€0,00</b>

Co-Funding Contributor/s<sup>(1)</sup>

49.400 € staff salary Centro Cardiologico Monzino IRCCS

<sup>1</sup> Report the Co-Funding Contributor/s

<sup>2</sup> sono considerate eleggibili sui fondi ministeriali solo le spese di iscrizione a convegni, conformi a quanto indicato al punto 1.3 dell'e sezioni A, B, C del bando ricerca finalizzata 2019. Quanto specificato vale anche per i programmi di rete di cui alla sezione E.

<sup>3</sup> A tale voce vanno imputate le spese di viaggio e soggiorno sostenute dai ricercatori per la partecipazione a convegni. Tali spese saranno considerate eleggibili solo se, rispondenti ai requisiti di cui al punto 1.3 delle sezioni A, B, C del bando RF2019, ciò vale anche per i programmi di rete - sezione E.

<sup>4</sup> limitatamente all'U.O.1, a tale voce di costo devono essere ricondotte: le spese sostenute per l'organizzazione di eventuali convegni finalizzati alla diffusione della ricerca; le spese di viaggio effettuate dai ricercatori da e verso le diverse unità operative; le spese a supporto delle procedure amministrative.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019 fondi          esercizio finanziario 2018-2019</b>	Titolo progetto:  <b>Sex-specific mechanisms in the development of          calcific aortic valve disease: from fibrosis to          calcification</b>
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO - UO1- Istituzione Centro Cardiologico Monzino IRCCS

<b>1b. Researchers Contracts:</b> Expertise: 1 ricercatore clinico per 3 anni
<b>2. Equipment (Leasing-Rent):</b>  NA
<b>3a. Supplies:</b> Disposable materials for echo gel, biochemical, molecular and cellular analyses and RNA sequencing
<b>3b. Model Costs:</b>  NA
<b>3c. Subcontracts:</b> The subcontract is requested for Task 2.3. Proteomic will be assessed by Prof. Chambery by proteome/secretome characterization of biological systems using innovative mass spectrometry technologies.
<b>3d. Patient costs:</b>  NA
<b>4. IT Services and Data Bases:</b>  NA
<b>5. Publication Costs:</b>  NA
<b>6. Convegni <sup>(1)</sup>:</b>  NA
<b>7. Travels <sup>(1)</sup>:</b>  NA
<b>8. Overheads:</b> Insurances, repairs, electricity, heating and air conditioning, taxes and utilities, cleaning and maintenance of the premises
<b>9. Coordination Costs <sup>(1)</sup>:</b>  NA

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019 fondi          esercizio finanziario 2018-2019</b>	Titolo progetto:  <b>Sex-specific mechanisms in the development of          calcific aortic valve disease: from fibrosis to          calcification</b>
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO – UO2- Istituzione:

1b. Researchers Contracts: Expertise: <p style="text-align: center;">1 ricercatore clinico per 3 anni</p>
2. Equipment (Leasing-Rent): <p style="text-align: center;">NA</p>
3a. Supplies: <p style="text-align: center;">Disposable for echo gel, biochemical, and histological analysis</p>
3b. Model Costs: <p style="text-align: center;">NA</p>
3c. Subcontracts: <p style="text-align: center;">NA</p>
3d. Patient costs: <p style="text-align: center;">NA</p>
4. IT Services and Data Bases: <p style="text-align: center;">NA</p>
5. Publication Costs: <p style="text-align: center;">NA</p>
6. Convegni <sup>(2)</sup> : <p style="text-align: center;">NA</p>
7. Travels <sup>(3)</sup> : <p style="text-align: center;">NA</p>
8. Overheads: <p style="text-align: center;">Insurances, electricity, heat and air conditioning, taxes and utilities, cleaning and maintenance of the premises</p>
9. Coordination Costs <sup>(4)</sup> : <p style="text-align: center;">NON PERMITTED</p>

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>BANDO RICERCA FINALIZZATA 2019 fondi          esercizio finanziario 2018-2019</b>	Titolo progetto: Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification
<b>Codice progetto:</b> GR-2019-12370560	<b>Destinatario Istituzionale:</b> Centro Cardiologico Monzino IRCCS

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO – UO3 Istituzione: //////////////

1b. Researchers Contracts: Expertise: //////////////
2. Equipment (Leasing-Rent): //////////////
3a. Supplies: //////////////
3b. Model Costs: //////////////
3c. Subcontracts: //////////////
3d. Patient costs: //////////////
4. IT Services and Data Bases: //////////////
5. Publication Costs: //////////////
6. Convegni <sup>(2)</sup> : //////////////
7. Travels <sup>(3)</sup> : //////////////
8. Overheads: //////////////
9. Coordination Costs <sup>(4)</sup> :
NON PERMITTED

**allegato 1****PROGETTO DI RICERCA SANITARIA 2019 - Ricerca Finalizzata tipologia Giovani Ricercatori - GR-2019-12370560 - DATA INIZIO RICERCA: 01/06/2021****Convenzione Progetto:GR-2019-12370560 - Codice CUP: B44G20000200008****TITOLO: “Sex-specific mechanisms in the development of calcific aortic valve disease: from fibrosis to calcification”**

responsabile Scientifico : Dr.ssa Veronika Myasoedova

**Ripartizione temporale del finanziamento**

<i>I.O. Num.</i>	<i>Direttore Scientifico dell'U.O.</i>	<i>Struttura di Appartenenza</i>	<i>totale</i>	<b>1° Rata Anticipata 50%</b>	<b>2° Rata</b>	<b>3° Rata</b>	<b>TOTALE</b>
2	<i>Dr. Valentina Parisi</i>	<i>Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II</i>	174.750,00	87.375,00	52.425,00	34.950,00	<b>174.750,00</b>
<b>TOTALE</b>				<b>87.375,00</b>	<b>52.425,00</b>	<b>34.950,00</b>	<b>174.750,00</b>