Deliberazioni Rep. n.1009/2026 Prot. n. 0066681 del 30/10/2026 - UOR: 00.02.0

Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE DELLA RICERCA E DELLE EMERGENZE SANITARIE
DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITA'
Ufficio 4

Convenzione tra il Ministero della salute, il destinatario istituzionale **Regione Siciliana** e, per presa visione, il Principal Investigator della ricerca **CIRINO BOTTA**, per la regolamentazione dello svolgimento dei progetti di ricerca finalizzata, relativi al bando della ricerca finalizzata 2024, esercizi finanziari 2022-2024, afferenti alla tipologia progettuale - **Giovani Ricercatori (GR) - "Theory-enhancing"**

Convenzione progetto GR-2024-12377752

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 2024 approvati dal Comitato Tecnico Sanitario – sezione c), nella riunione 5 marzo 2026 disciplinare i conseguenti rapporti di collaborazione e finanziari;

con decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 30 ottobre 2023, n. 196, recante il nuovo "Regolamento di organizzazione del Ministero della salute";

con il decreto del Ministro della salute del 21 novembre 2024, recante "Individuazione degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute" all'art. 10 sono individuati gli uffici della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità;

con il decreto del Ministro della Salute del 10 febbraio 2025, con il quale sono stati assegnati al Dipartimento della Prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie, i contingenti delle risorse umane, nonché le risorse economico-finanziarie del programma 17.20 Ricerca per il settore della sanità pubblica, con le relative azioni sottostanti, dello stato di previsione del Ministero della Salute;

con il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 12 dicembre 2024, registrato dalla Corte dei conti in data 8 gennaio 2025 al n. 22, con il quale è stato conferito al dott. Graziano Lardo l'incarico di Direttore generale della Ricerca e dell'innovazione in sanità per la durata di tre anni a decorrere dal 1° gennaio 2025;

con il decreto del Ministro della Salute del 13 febbraio 2026, con il quale per il corrente esercizio finanziario ai Capi dei dipartimenti, titolari dei centri di responsabilità amministrativa, sono state assegnate le risorse umane, nonché le risorse economico-finanziarie indicate nei rispettivi programmi di spesa e relative azioni sottostanti dello stato di previsione del Ministero della Salute, indicate nella Direttiva generale per l'attività amministrativa e la gestione per l'anno 2026, emanata dal Ministro della Salute in data 30 gennaio 2026;

con decreto del Capo Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del 1° aprile 2026, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio in data 14 aprile 2026, al n. 245, con il quale sono state allocate le risorse finanziarie, tra l'altro del capitolo di spesa 3398, al Direttore generale della Ricerca e dell'innovazione in sanità;

con decreto del Direttore generale della Ricerca e dell'innovazione in sanità n. 46 dell'8 maggio 2025, registrato alla Corte dei conti in data il 30 maggio 2025, n. 611, con il quale è stato conferito alla dott.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto l'incarico di direzione dell'Ufficio 4 - Programmazione ricerca e bandi per la ricerca finalizzata della Direzione Generale della ricerca e dell'innovazione in sanità;

con decreto del Direttore Generale della Ricerca e dell'Innovazione in sanità, del 29 aprile 2026, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio in data 06 maggio 2026, al n. 310, con il quale sono state allocate le risorse finanziarie, tra l'altro del capitolo di spesa 3398, al Direttore dell'Ufficio 4 della Ricerca e dell'innovazione in sanità, dott.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto;

con il decreto del Ministro della salute 20 marzo 2024, n. 19, con il quale è stato adottato il Programma nazionale della ricerca sanitaria 2023-2025, corredato dello schema di bando della ricerca finalizzata, conformemente all'intesa sancita, ai sensi dell'articolo 12-bis, comma 3, del decreto legislativo n. 502 del 1992, in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, nella seduta del 8 febbraio 2024 (rep. Atti n. 20/CSR);

con il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca 9 settembre 2024, n. 71, recante l'approvazione del bando della ricerca finalizzata per gli anni finanziari 2022-2024;

con il bando per la ricerca finalizzata 2024, pubblicato sul sito istituzionale del Ministero della salute in data 24 ottobre 2024, con l'assegnazione di risorse pari a 50 milioni di euro per ciascuno degli esercizi 2022-2023-2024, per complessivi 150 milioni di euro e che le predette risorse sono state rimodulate orizzontalmente negli esercizi finanziari successivi in fase di previsione di bilancio 2026-2028 e successivamente assegnate con la legge di Bilancio n.199/2025;

con il decreto 30 dicembre 2025 del Ministero dell'Economia e delle finanze, concernente "Ripartizione in capitoli delle unità di voto parlamentare relative al bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2026 e per il triennio 2026–2028;

nella riunione del 5 marzo 2026 il Comitato tecnico sanitario sezione c), preso atto della regolarità del processo di valutazione, ha approvato la graduatoria finale distinta per ciascuna delle sezioni del Bando e delle tipologie progettuali, nonché il finanziamento da destinare ai progetti collocatisi in posizione utile;

con il Decreto direttoriale in data DD n.7 del 18 marzo 2026- registrato dall'Ufficio centrale di bilancio in data 25 marzo 2026 al numero 295 - con il quale sono state approvate le graduatorie relative alle previste sezioni e tipologie progettuali del Bando per la Ricerca Finalizzata anno 2024, con indicazione, per ciascun progetto collocatosi in posizione utile ai fini del finanziamento, della somma a carico di questo Dicastero per la realizzazione del progetto medesimo;

nel suddetto provvedimento è menzionato il progetto **GR-2024-12377752** denominato "***IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy***" - Destinatario istituzionale - **Regione Siciliana** – utilmente collocato nella specifica graduatoria "**Giovani Ricercatori (GR)**" ed al quale è stato attribuito un finanziamento complessivo di **€450.000,00** (***quattrocentocinquantamila/00***).

TANTO PREMESSO SI STIPULA E CONVIENE QUANTO SEGUE
TRA

Il Ministero della salute, rappresentato dalla dott.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto – Direttore dell'Ufficio 4 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità;

E

Il Destinatario istituzionale **Regione Siciliana** *(nel prosieguo denominato Destinatario istituzionale)* rappresentato da **Giacomo Scalzo**;

Articolo 1

1. Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

Articolo 2

1. La presente convenzione disciplina i profili tecnico-scientifiche e amministrativo-contabili relativi allo svolgimento del progetto di ricerca finalizzata, GR-2024-12377752 dal titolo "IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy" tra il Ministero della salute – Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità – ed il Destinatario istituzionale
2. Il Principal Investigator è individuato nella persona dott./dott.ssa CIRINO BOTTA, codice fiscale BTTCRN85M10A717F

Articolo 3

1. Il finanziamento complessivo è pari a **€450.000,00** (***quattrocentocinquantamila/00***) a valere sui fondi del *capitolo 3398/1 e sui pertinenti capitoli perenti 3398/86-87*. Il finanziamento costituisce limite massimo non incrementabile ed è erogato secondo le modalità di cui all'articolo 6.

Articolo 4

1. Il Destinatario Istituzionale ed il Principal Investigator svolgono congiuntamente il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel piano esecutivo e finanziario presentato in ottemperanza a quanto previsto dal Bando per la ricerca finalizzata 2024 di cui in premessa ed allegato alla presente convenzione di cui è parte integrante.
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: I73C24000690001 ;
3. Costituiscono parte integrante della presente convenzione i seguenti allegati:
   - il progetto (piano esecutivo);
   - la scheda del piano finanziario;
   - il cronoprogramma;
   - la scheda di rimodulazione "Rim_2024", reperibile sul sito del Workflow della ricerca sotto la denominazione "RF2024_ Convenzione RF allegato 1", da inviare con relativo msg proattivo "Conven.Rimodulazione" riguardante in particolare:
     - nominativo e il codice fiscale del Legale Rappresentante legale di codesto Ente;
     - i dati del Principal Investigator e dei responsabili delle unità operative partecipanti al progetto;
     - la dichiarazione del legale rappresentante di codesto destinatario istituzionale sulla posizione lavorativa del Principal Investigator;
     - le dichiarazioni indicanti le unità operative coinvolte nel progetto (solo per RF-CO-GR);
     - la ripartizione del finanziamento tra le unità operative partecipanti al progetto;
     - la ripartizione del finanziamento, tra le unità operative, per singola voce di spesa.
   - il parere del comitato etico e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n.26 del 4 marzo 2014, ove previsti;
   - 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 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 nonché della Corte dei Conti.
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 2 del presente articolo, con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca, comunica:
   - la data effettiva di inizio delle attività progettuali;
   -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 4.
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 per le varie categorie di spesa, al netto di eventuali economie 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 rappresentate legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

Articolo 6

1. La prima rata del finanziamento, pari al 40%, è di euro 180.000,00 (centoottantamila/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 5 dell'articolo 5 della presente. La predetta rata è imputata sull'esercizio finanziario 2026.
2. La seconda rata del finanziamento, pari al 40%, è di euro 180.000,00 (centoottantamila/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 2028.
3. La terza rata, a saldo del finanziamento, pari al 20%, è di euro 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 scientifica finale nonché della rendicontazione economica da parte del Ministero. La predetta rata è imputata sull'esercizio finanziario 2029;
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 di 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 all'erogazione della seconda rata contestualmente al saldo.

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 a dare attuazione 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.
5. I Destinatari istituzionali possono effettuare, nel corso del progetto, rimodulazioni economiche del budget nel rispetto delle percentuali complessive previste dal bando e senza comportare alcun incremento del finanziamento a carico del Ministero. Le rimodulazioni economiche possono essere all'interno della stessa UO (verticali) o determinare uno spostamento di fondi tra diverse UO (orizzontali). In particolare:
   - le rimodulazioni di tipo verticale non richiedono preventiva comunicazione al Ministero della Salute, e sono rendicontate in sede di conclusione del progetto;
   - le rimodulazioni di tipo orizzontale, fino ad un massimo di due variazioni, possono essere richieste a partire dal 6° mese successivo all'avvio del progetto ed entro e non oltre i tre mesi antecedenti la scadenza dello stesso, e sono subordinate alla trasmissione del nulla osta da parte del Ministero della Salute previa valutazione delle motivazioni scientifiche che sottendono al trasferimento dei fondi.

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 cofinanziatori, documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il programma esecutivo approvato e gli obiettivi raggiunti;
   b) evidenza della divulgazione dei risultati della ricerca attraverso presentazione a convegni nazionali o internazionali, con esplicito riferimento al finanziamento del Ministero anche nel titolo in assenza di abstract;
   c) l'articolo scientifico recante i risultati della ricerca sottomesso o pubblicato su riviste impattate, oppure l'eventuale indicazione della URL del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate, con evidenza della citazione al finanziamento ministeriale;
   d) la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali, utilizzando il sistema di rendicontazione on-line del Workflow della ricerca.

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, 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.
5. 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 dal Principal Investigator nel piano finanziario approvato;
   - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
6. Il Ministero procede alla valutazione finale sulla base della documentazione acquisita agli atti, in caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Destinatario Istituzionale delle richieste di integrazione di cui al precedente comma 5.
7. Ai fini della valutazione della relazione scientifica finale, il cui esito positivo determina la conclusione del progetto e l'erogazione della rata a saldo del finanziamento previsto, sono presi in considerazione i prodotti di tipo scientifico a carattere divulgativo nonché i manoscritti, sottomessi alle riviste scientifiche o pubblicati.
8. In sede di valutazione del rendiconto finale delle spese sostenute con il finanziamento assegnato ai progetti di ricerca del bando della ricerca finalizzata 2024, è ammessa su richiesta del Destinatario Istituzionale e sotto la propria responsabilità amministrativo-contabile, il riconoscimento dell'incomprimibilità delle spese di personale rendicontate, fermo restando il limite del finanziamento assegnato.
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.
11. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Destinatario Istituzionale, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente messa in economia delle rate residue, nonché per il recupero delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato rispetto da parte del Principal Investigator dell'orario di lavoro contrattuale, ovvero di quello minimo stabilito tramite convenzione con altro ente, durante il periodo di svolgimento della ricerca. A tal fine, il Ministero si riserva la facoltà di richiedere al Destinatario Istituzionale i tabulati relativi alla durata dell'orario di lavoro giornaliero svolto dal Principal Investigator, rilevato con sistema di misurazione oggettiva; il Destinatario Istituzionale dovrà fornire riscontro entro e non oltre 15 giorni dalla richiesta.

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 dal 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. Per i progetti co-finanziati restano ferme le disposizioni del bando relative alla regolazione dei diritti derivanti dai brevetti e risultati della ricerca
3. 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.
4. 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.
5. 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.
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 b) o c) del comma 1 dell'articolo 9.
7. 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.
8. Laddove il progetto abbia ricevuto parere negativo sulla relazione intermedia, la seconda rata sarà corrisposta unitamente al saldo.

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 40.000,00 l'anno per *"full time equivalent"*, nei limiti del 60% del finanziamento complessivo del progetto ovverosia 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 capitoli perenti 3398/86-87, per gli importi destinati ai Destinatari Istituzionali non 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.
2. Le parti dichiarano di operare nel rispetto della normativa in materia di prevenzione della corruzione e trasparenza.
3. I dati personali sono trattati nel rispetto del Regolamento UE 2016/679 (c.d. "GDPR") e del D. lgs. 196 del

2003 (cd. “Codice Privacy”) come novellato dal D. lgs. 101 del 2018 e ss.mm.ii e della normativa nazionale vigente.

4. Per quanto non espressamente previsto, si rinvia alla normativa vigente e al bando della ricerca finalizzata 2024.

per il Ministero della salute
Dott.ssa Maria Teresa Camera d’Afflitto
Direttore dell’Ufficio 4
Direzione generale della ricerca e dell’innovazione in sanità

MARIA TERESA CAMERA D'AFFLITTO
18.09.2026 14:16:51 GMT+01:00

per il Destinatario Istituzionale
Regione Siciliana
Giacomo Scalzo
Codice fiscale **SCLGCM61B24G273P**

GIACOMO SCALZO
REGIONE SICILIANA
DIRIGENTE
30.09.2026 15:23:16 GMT+01:00

Il presente atto è sottoscritto per presa visione
il Principal Investigator - **CIRINO BOTTA**
Codice fiscale **BTTCRN85M10A717F**

Firmato digitalmente da: Cirino Botta
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO/80023730825
Data: 26/09/2026 18:50:32

Referente
DESTRO
Conv_SICILIA_GR-2024-12377752

Ministero della Salute

Ex-Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024
esercizio finanziario anni 2022-2024 - Progetto Completo

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

MDC primary: Ematologia e Immunologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Oncology 2 - Translational Clinical

Project Classification SS: Cancer Immunopathology and Immunotherapy - CII

Project Keyword 1: Mechanisms of tumor resistance and escape from immune recognition or killing including modulation of tumor antigen processing and presentation, alteration of susceptibility of tumors to innate and adaptive immunologic responses, tumor-induced immune suppression and tolerance

Project Keyword 2: multiple myeloma

Project Keyword 3: minimal residual disease

Project Request: **Animals:** ☐ **Humans:** ☒ **Clinical trial:** ☐

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

Operative Units

	INSTITUTION	Department/Division/Laboratory	Role in the project
1	Sicilia	Department of Oncology/ Hematology Unit	Project Coordination Operative Unit 1
2	Puglia	Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePre-J), University of Bari	operative unit 2
3	Puglia	D.A.I. Medicina Interna, Medicina Specialistica, U.O.C. Interna Universitaria (Guido Baccelli) Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale BARI BA	operative unit 3

Operative Unit not SSN: OU2

Investigators, Institution and Role in the Project

	Key Personnel	Institution/Org./Pos.	Role in the project	Birth Date
1	DESANTIS VANESSA	Puglia	responsible of UO2	11/07/1986
2	SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	Puglia	responsible of UO3	04/05/1985
3	Santoro Marco	Sicilia	CO-PI of the Project and Operative Unit 1	04/02/1987

Co-PI: Santoro Marco

Overall Summary

This proposal focuses on advancing the understanding of Multiple Myeloma (MM) through multi-modal approaches and artificial intelligence (AI). MM, characterized by clonal plasma cell proliferation, is treated with high cost and increasingly

complex regimens without biomarkers to guide personalized therapy. The project aims to integrate data from single-cell technologies, spatial transcriptomics and proteomics, digital pathology, and imaging (CT scans) to identify key factors influencing minimal residual disease (MRD), the most important predictor of outcome for MM patients. Specific goals include generating comprehensive molecular and spatial atlases of tumor-immune interactions in persistent or undetectable MRD and validating findings biologically and clinically. From a health system perspective, the study aims to identify biomarkers to reduce treatment costs (identifying patients that can safely interrupt the treatment) and improve outcomes through personalized therapy.

Background / State of Art

Multiple Myeloma (MM), the second most common hematologic malignancy, has a median survival exceeding 10 years due to advancements like anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) and BCMA-targeting agents (10.1002/ajh.27526). Despite this, MM treatments remain indefinite and non-personalized, with decisions based on age and comorbidities. Most patients receive quadruplet regimens until progression or toxicity, emphasizing the need for biomarkers to tailor therapy and enhance outcomes. Achieving undetectable minimal residual disease (uMRD) predicts patient outcomes and support the idea of MRD-adapted strategies, which reduce toxicity and costs. Personalizing treatment based on uMRD likelihood could optimize therapy: intensive regimens for patients at risk of persistent MRD (pMRD), while insights into uMRD biology could guide drug selection and identify candidates for ¿treatment-free remission¿ (10.1182/bloodadvances.2020002827). To address this, UO1 leveraged its expertise in single-cell (sc) technologies (10.1038/s41467-023-41562-6), applying them to baseline samples from 3 uMRD and 3 pMRD patients. Differences in immune populations were observed (increased CD56dim-NK and CD16n-monocytes in uMRD patients). Combining these findings with spatial technologies (UO2 and UO3 are exploring high-resolution tissue networks via the MACSima Imaging System, 10.21203/rs.3.rs-5402785/v1) will further increase the potential for these approaches to identify biomarkers for predicting uMRD

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

Hyphotesis and Specific AIMS

Hyphotesis and Significance

MM is a cancer driven by the uncontrolled proliferation of cPCs, supported by a complex network of interactions with surrounding accessory cells in the BM microenvironment. In recent years, there has been a significant increase in the availability of new therapeutic agents, leading to the rise of "multidrug" combinations, starting with two drugs, progressing to three, and now even four-drug regimens. However, this trend of escalating drug numbers has primarily been applied to the entire MM population, without the identification of biomarkers to predict treatment efficacy. As a result, aggressive therapies are often administered to all patients indefinitely, despite potential toxicity and unnecessary costs. For example, Daratumumab, an anti-CD38 monoclonal antibody, is currently the second most expensive drug in Italy, with expenditures exceeding €456 million in 2023. This drug is frequently used in combination with lenalidomide, which cost an additional €25 million in 2023. With the advent of anti-BCMA bispecific antibodies, the financial burden will only increase, as the annual cost for these treatments is approximately €100,000 per patient. It is evident that, to ensure the sustainability of these therapies, we need to identify which patients truly benefit from the drug and determine the optimal treatment duration, beyond which the drug can be safely discontinued. This approach could address an urgent "unmet clinical need." We hypothesize that creating a detailed, multi-technology profile of patients at two distinct time points¿baseline and at the time of MRD evaluation¿using advanced artificial intelligence algorithms, could help identify clinical variables that can be easily

translated into practice. These variables would enable the clustering of patients based on their likelihood of achieving and maintaining uMRD across different regimens. Moreover, sustained MRD status remains the only validated (intermediate) surrogate marker for survival and the only biomarker allowing for specific regimens (e.g., Dara-VRD, currently under EMA approval) to safely suspend drug administration. The evolution of technologies to study the MM microenvironment has generated vast molecular datasets, but their translational value remains limited, particularly in terms of predicting responses to new immunotherapies. This limitation arises from poor reproducibility, high technical costs, and, crucially, a lack of validation of selected cell populations, gene signatures, or molecules that can be measured in tumor samples using sensitive, specific, and affordable diagnostic techniques. To overcome these challenges, our cooperative proposal integrates a multi-omic approach to studying the MM microenvironment, combined with robust bioinformatics and mathematical modeling, alongside parallel mechanistic validation with the final translational goals of bringing a new diagnostic/prognostic signature to the patients¿ bed.

Preliminary Data

To support the feasibility of this project, we applied our bioinformatic pipeline (FlowCT) to a cohort of patients undergoing routine minimal residual disease (MRD) assessment in clinical practice (Botta C, Blood Adv. 2022).

Panel 1A displays an alluvial plot summarizing 65 patients evaluated between January 1, 2022, and December 31, 2023. Patients treated afterward were excluded to ensure longer follow-up. The median follow-up duration was 20 months. Most patients were receiving first-line treatment and had achieved at least a very good partial response (VGPR) before MRD evaluation. Approximately 45% were classified as having undetectable MRD (uMRD), and none of these patients have relapsed. Conversely, 15 out of 35 patients with persistent MRD (pMRD) experienced disease progression and required additional treatment.

Baseline bone marrow (BM) samples were available for 20 patients (11 pMRD and 9 uMRD). Application of the FlowCT pipeline to these samples (Panel1B¿E) revealed several therapy-related immunological changes, including increased B cell and erythroblast frequencies, and decreased levels of plasma cells, T lymphocytes, and NK CD56dim cells. Furthermore, patients with uMRD showed higher B cell levels and reduced NK CD56dim cells compared to pMRD patients. Notably, uMRD patients also exhibited a higher granulocyte count and granulocyte-to-lymphocyte ratio at baseline.

At baseline, peripheral blood (PB) and BM samples were also collected from eight patients (four uMRD and four pMRD, all from the broader cohort) and analyzed via a 10-color flow cytometry panel optimized to characterize T cell subsets (Panel 2A). In pMRD patients, the BM showed a notable expansion of CD8¿ effector memory (EM) T cells (CD27¿/CD45RA¿) and a concomitant reduction in CD8¿ naïve T cells (CD27¿/CD45RA¿). These patterns were also reflected in the PB compartment (Panels 2B¿C).

A single-cell bone marrow analysis was performed on six additional patients (three uMRD, three pMRD). Following quality control, normalization, clustering, and cell-type annotation using a customized pipeline developed in prior works (Botta C, 2023) (Panels 3A-B), preliminary results indicated an increased abundance at baseline of cytotoxic NK cells and CD16+ monocytes in uMRD patients (Panel 3C).

Finally, spatial proteomic profiling was conducted on a paraffin-embedded BM biopsy section from a representative MM patient using the MACSima¿ system (Miltenyi Biotec). Panel 4 illustrates UMAP-based annotation of cell types and spatial reconstruction of the BM tissue. Disease-specific biomarkers were visualized via immunofluorescence and summarized

using strip-violin plots to show expression levels in plasma cells. A heatmap of cell-type assortativity was generated based on neighborhood graphs, highlighting cell¿cell interaction patterns. A butterfly graph compared the spatial distance of plasma cells from CD3¿ T cells and M2-like macrophages, revealing distinct microenvironmental distributions associated with disease phenotype.

Picture to support preliminary data

preliminary figure print.pdf

Specific Aim 1

Generation of multiomic atlas of pMRD and uMRD patients (UO1 and UO3)

High-content single-cell analyses have revealed significant heterogeneity in tumor genetics and the immune microenvironment in Multiple Myeloma (MM). Genomic alterations in clonal plasma cells (cPCs) exhibit branching evolution, creating subclonal populations with drug-specific resistance. Our prior studies also identified immune alterations, both innate and adaptive, even in MM precursor stages, highlighting the importance of understanding immune responses. This project aims to identify tumoral and immunological factors linked to minimal residual disease (MRD) persistence or clearance. Samples from bone marrow (BM) aspirates, core biopsies, and peripheral blood (PB) of MM patients treated with immunotherapies (daratumumab/isatuximab and bispecific antibodies) will be analyzed using advanced molecular and imaging techniques. The discovery phase includes 60 MM patients: 20 treated with Dara-VTD, 20 with Dara-RD as frontline therapy, and 20 with anti-BCMA bispecifics at relapse, alongside 20 non-MM controls (10 healthy donors, 10 with other hematologic conditions including primary myelofibrosis). Samples will be analyzed retrospectively (bio-banked) and prospectively (newly enrolled). This strategy is expected to accelerate patient accrual at UO1 and UO2, with completion anticipated within 6-10 months of the project start date, particularly as most MM patients have undergone MRD evaluation per International Myeloma Working Group (IMWG) guidelines, ensuring robust statistical analyses with a 50/50 distribution of persistent MRD (pMRD) and undetectable MRD (uMRD). Longitudinal follow-up will assess progression-free survival (PFS).

Despite uMRD often predicting better outcomes, some patients relapse. Conversely, a subset with pMRD, particularly those with MGUS-like phenotypes, shows favorable outcomes. To explore these discrepancies, BM samples from additional patients at MRD evaluation will be analyzed: 10 with sustained uMRD, 5 with relapsed uMRD, 10 with relapsed pMRD, and 5 with non-relapsed pMRD.

Multiple analyses will be performed:

- single-cell (sc) RNA sequencing (scRNA-seq) combined with sc-surface proteomics (CITE-seq) and TCR/BCR sc sequencing on BM and PB at baseline (UO1): data generated by scRNA-seq (5 to 10k cells per sample) will be used to profile the differential abundance and transcriptomic phenotype of all cell types, to elucidate specific cross-talks between tumor and BM niche cells and to characterize clonal T-cell immune response. Dedicated bioinformatic approaches including gene set enrichment analyses, gene ontology and Network analyses will be used to identify specific signaling axes related to given cell phenotypes, as we previously reported. This will shed light on the differences between uMRD and pMRD patients in terms of both tumor and microenvironment assessment.
- Multiparametric flow cytometry: 10 to 12 colors panels targeting T-helper populations, cytotoxic T-cells, gd T-cells, NK, myeloid, and activated lymphocyte populations will be acquired to complement scRNA-seq findings and analyzed using the FlowCT pipeline.
- Multiplexed cytokine analysis: a 48-cytokine panel (Luminex assay) will validate soluble signaling pathways identified in sc analyses.

Deliverables: to provide a comprehensive single-cell landscape of uMRD and pMRD, insights into the loss of uMRD, and

persistence of ¿benign¿ MRD clones.

Specific Aim 2

Generation of ¿spatial¿ atlas of pMRD and uMRD patients morphological analysis (UO1, UO2 and UO3)
Building on the previous aim, we will employ spatial methodologies to visualize cell-to-cell interactions and validate insights into cell communication. These analyses will be conducted on all patients or a subset (50%, depending on the methodology) from earlier phases and will include:
- Digital Pathology (UO1 and UO3): BM slides from aspirates (May-Grunwald/Giemsa staining) and biopsies (hematoxylin and eosin staining) will be digitized and analyzed using bioinformatic algorithms. Advanced technologies like digital pathology and deep learning (e.g., MoSaicNet for tissue segmentation, AwareNet for cell detection) will identify patient-specific morphological and spatial features. These tools enable precise analyses of immune-tumor interactions in MM. Preliminary results have shown distinct spatial and density differences among tumor and immune cells across MGUS, newly diagnosed MM, and post-treatment stages (10.1158/0008-5472.CAN-22-2654). To ensure reliability, manual validation, contingency measures, and interdisciplinary oversight will be employed, alongside rigorous testing across diverse datasets.
- Spatial Transcriptomics (UO3): due to RNA degradation/fragmentation challenges in BM decalcification, we will use an imaging-based spatial transcriptomics approach. The Xenium platform, a recent innovation supporting a quasi-whole transcriptome analysis of 5,000 genes, will enable subcellular mapping on paraffin-embedded tissues from 40 patients. This platform bypasses traditional PCR/NGS by using probe hybridization, ligation, and enzymatic amplification, offering a robust alternative for spatial transcriptomics in MM.
- Spatial Proteomics (UO2): to analyze the proteomic landscape of MM BM, we will leverage the MACSima Imaging Cyclic Staining (MICS) technology. This platform can evaluate hundreds of markers without compromising samples for downstream analyses. The three-step cyclic workflow-staining, imaging, and signal erasure-enables comprehensive profiling. By combining MACSima data with prior -omics findings, this approach will offer insights into high-resolution cellular networks, spatial heterogeneity, and therapeutic potential (10.21203/rs.3.rs-5402785/v1).
- Whole-Body Imaging Assessment (UO1 and UO3): to further characterize BM composition, baseline CT scans will be analyzed for radiomic features across different bone sites. Automated segmentation of lumbar spine and hip bones-common biopsy sites in MM-will exclude the spinal canal and compact bone, isolating the BM mask for detailed feature extraction. These radiomic data will complement other methodologies, enhancing our understanding of spatial disease heterogeneity.
Deliverables: by integrating diverse imaging techniques-digital pathology, spatial transcriptomics and proteomics, and radiological imaging-we aim to generate the first spatial atlas of MM patients. This atlas will be combined with single-cell data from earlier aims to create a comprehensive view of MM¿s tumor-immune microenvironment.

Specific Aim 3

Generation of complex integrative AI models and validation of identified signatures (UO1, UO2 and UO3)
This aim focuses on the validation and integration of prior findings through several interconnected steps.
Generation of integrative AI models on previous complex and multi-modal data: the integration of digital pathology with machine learning is revolutionizing MM research, and could be particularly useful in predicting uMRD. By digitizing BM aspirates and biopsies, these tools allow for high-resolution analyses of the tumor microenvironment, capturing intricate immune-tumor interactions and spatial dynamics. AI models, inspired by systems like MoSaicNet and AwareNet, will analyze tissue structures and cellular relationships, providing critical insights into factors like immune suppression and T-

cell dysfunction that are key to understanding MRD status.
The core idea is to combine all findings to build AI models capable of predicting clinical phenotypes, such as uMRD or pMRD. To achieve this, we will employ several AI approaches, including Graph Neural Networks (GNN) to represent relationships between cells, clusters, or anatomical structures; ensemble learning to integrate multiple models; and Explainable AI (XAI) to interpret how specific data¿such as transcripts, proteins, or radiomic features¿affect predictions. XAI, in particular, could be instrumental in identifying clinically actionable ¿signatures¿ that can be implemented in routine practice without requiring expensive technologies for every patient.
-Biological Validation: specific findings will undergo in vitro investigation and validation using various technologies depending on the results obtained. We anticipate using cell lines, immunofluorescence, flow cytometry, western blot, and functional assays such as cytotoxicity tests and gene editing (e.g., CRISPR/Cas9 knock-in/knock-out) to confirm our findings.
- Patient Validation: once predictive signatures for uMRD or pMRD are identified, they will be validated using scalable and affordable technologies on bio-banked or prospectively enrolled patient samples. We aim to validate our results on a cohort of 100 MM patients to ensure clinical applicability and reproducibility.
Together, these innovations will create a transformative framework for MRD prediction, bridging the gap between advanced analytics and actionable clinical decisions. By personalizing treatments and improving cost efficiency, these methods have the potential to significantly enhance outcomes for MM patients.
Deliverables: We expect to develop and validate an integrated predictive model for MRD status, patient stratification, and therapy personalization. Additionally, we will provide interactive spatial maps illustrating tumor-immune interactions, offering valuable insights into the tumor microenvironment to guide treatment strategies.

Experimental Design Aim 1

Experimental Design Aim 1: Integrated Immunophenotypic, Genomic, and Transcriptomic Profiling of Multiple Myeloma Patients
For each subject enrolled in the study, demographic, clinical, laboratory (including M-protein, serum free light chains, complete blood count, creatinine, calcium, LDH, ß2-microglobulin, and FISH), and radiologic data (whole-body low-dose CT) will be collected prospectively or retrospectively. Retrospective data and biospecimens will be sourced from patients previously consented under approvals from UO1 and UO3 (PALERMO 1: n. 05/2021, 02/2022; Bari: n. 808/2024, study 1879/CEL). Prospectively enrolled patients will contribute under the same approval. The study complies with Italian privacy law (196/03). Bone marrow mononuclear cells (BMMCs) will be cryopreserved for downstream analyses.
Task 1.1 ¿ Risk Stratification of Multiple Myeloma Patients (UO1 and UO3): Risk stratification will follow the Revised International Staging System (R-ISS) and 2021 ESMO-EHA guidelines (Dimopoulos MA, 2021), integrating albumin, ß2-microglobulin, LDH, and high-risk FISH abnormalities (del(17p), t(4;14), t(14;16)). This classification will inform subsequent molecular analyses.
Task 1.2 ¿ Advanced Flow Cytometry for Immune Landscape Analysis in MM Patients (UO1 and UO3): Multiparametric next-generation flow cytometry will be performed on PB and BM samples (5 mL, EDTA). Following antibody titration, samples will be stained using four 10¿12-color panels to profile immune and myeloid cells. At least 1×10¿ PB cells per panel:
T helper (Th) tube: CD3, CD4, CD45RA, CCR7, CD25, CD127, CD161, CCR4, CXCR3, CCR10, CD39, CXCR5, CRTH2, CCR6¿to assess Th1/Th2/Th17/Treg responses;
Cytotoxic T cell (CTL) tube: CD3, CD8, CD45RA, CCR7, TIM-3, CD57, PD1, CD160, BTLA, CD27, TIGIT, LAG3, CD39, CD137, CTLA4¿to evaluate exhaustion, activation, and immune checkpoint expression;
NK tube: CD3, CD56, CD16, CD8, CD57, PD1, TIGIT, NKG2A, NKG2D, DNAM1, CD94, NKp44, CD158a,h, CD137¿to

characterize NK cell subsets and activation status;
Myeloid tube: CD33, CD11b, CD15, CD14, CD16, CD45, CD3, PDL1, HLA-DR, CD73, CD39¿to evaluate MDSCs, monocyte subsets, and myeloid activation.
Data will be acquired on a FACSLyric (BD Biosciences) and analyzed using the FlowCT R package (Botta C, 2022).
Task 1.3 ¿ Cytokine Profiling in Multiple Myeloma Patients (UO1): Serum samples will be analyzed using a multiplex bead-based immunoassay on the Bio-Plex 200 platform (Bio-Rad), which uses Luminex xMAP technology to simultaneously quantify 48 cytokines, chemokines, and growth factors. All samples will be run in duplicate, and MFI values normalized with internal standards and controls.
Task 1.4 ¿ scRNA-seq and AbSeq-Based Immune Profiling of MM Enrolled Patients (UO1): Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) and Antibody Sequencing (AbSeq) of plasma cells will be combined with single-cell TCR sequencing from ancillary BM and PB cells. This approach integrates high-dimensional protein detection with unbiased transcriptomic profiling. A panel of 30 oligo-conjugated antibodies (BD® AbSeq Immune Discovery Panel) will be used to extensively characterize the surface proteome. A pool of 100,000 BM and PB cells from 60 MM patients (pre-treatment) and 20 non-MM controls (as previously described) will be thawed, checked for viability, sorted to ensure adequate immune and MM cell representation, stained with the AbSeq panel, barcoded via cell hashing, and encapsulated for downstream molecular analysis. NGS libraries will be prepared according to the manufacturer¿s protocol. The resulting datasets, analyzed with custom bioinformatics pipelines (Botta C, 2023), will provide insight into functional immune states and mechanisms of myeloma persistence, facilitating biomarker discovery.

Experimental Design Aim 2

Experimental Design Aim 2: Multi-Modal Spatial Profiling of the Bone Marrow Microenvironment to Characterize MRD States in Multiple Myeloma
In Aim 2, we will spatially contextualize the single-cell findings by applying four complementary high-resolution technologies¿digital pathology, spatial transcriptomics, spatial proteomics, and radiomics to construct a multi-modal spatial atlas of MRD in multiple myeloma.
Task 2.1 ¿ AI-Based Digital Pathology for Spatial Analysis of Immune and Plasma Cell Niches (UO1): May¿Grünwald¿Giemsa and H&E-stained sections will be digitized at 40× resolution using high-throughput slide scanners. Deep learning models, including convolutional neural networks previously validated in myelodysplastic syndromes (Sarkis R, 2023), will be used to segment trabecular bone, adipocytes, and hematopoietic regions. Cell-type classifiers trained on annotated datasets will identify major macropopulations. Morphometric and topological features will be extracted, including trabecular thickness, heterogeneity indices, and spatial proximity distributions between immune and neoplastic compartments. Quantitative features will be validated against manual annotations by expert hematopathologists.
Task 2.2 ¿ Spatial Transcriptomics to Define MRD-Associated Molecular Signatures (UO3): Xenium-based spatial transcriptomics will be deployed on the same FFPE cores analyzed in Task 2 Xenium spatial transcriptomics has recently been applied to decalcified marrow and other clinical tissue types (Yeung CC, 2025). We will profile the expression of a 5000-gene panel at single-cell resolution across 8000¿10,000 spatial spots per sample. Data will be filtered for quality (>200 genes per spot, <10% mitochondrial reads) and deconvoluted using SPOTlight, referencing our Aim 1 scRNA-seq dataset. Spatial transcriptomic data will be processed and analyzed using Seurat. Key metrics such as spatial autocorrelation (e.g., Moran¿s I) and spatially variable gene expression (e.g., via SpatialDE) will be optionally applied to complement clustering and differential expression analyses.
Task 2.3 ¿ Spatial Proteomic Characterization of Tumor-Immune Interactions in MRD (UO2): Ten representative biopsies (five uMRD and five pMRD) will be selected for cyclic immunofluorescence using the MACSima Imaging Cyclic Staining platform (De Santis, 2025). Over 50¿60 iterative cycles, slides will be stained, imaged, stripped, and re-probed using panels

that include plasma cell markers (CD138, BLIMP1), T-cell lineage and checkpoint markers (CD4, CD8, PD-1, TIGIT), and stromal proteins. Image stacks will be registered and processed with U-Net segmentation to extract single-cell level protein intensities. Graph-based models will be used to reconstruct cellular interaction networks. This proteomic dataset will be cross-validated against transcriptomic and morphological data layers.
Task 2.4 ¿ AI-Driven Radiomic Profiling of Whole-Body Low-Dose CT Scans in MM (UO1): All patients will undergo baseline whole-body low-dose CT (WBLDCT) scans acquired following standard clinical protocols. DICOM files will be anonymized and processed using TotalSegmentator (Wasserthal J, 2023), a deep learning tool for anatomical segmentation, with focus on vertebrae and pelvis. Segmented regions will undergo radiomic feature extraction using PyRadiomics (van Griethuysen R, 2017) under an IBSI-compliant configuration (v3.0, no filters), yielding 107 standardized features: 18 first-order, 14 shape, 24 GLCM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 5 NGTDM, and 14 GLDM descriptors. Quality control will be ensured through blinded review by two researchers. The resulting matrices will be analyzed using RadaR pipeline (Benelli M, 2020), applying PCA to reduce dimensionality, hierarchical clustering to detect structural similarity, and UMAP with k-means clustering to define unsupervised radiomic patient subgroups. Associations with MRD status will be tested statistically to identify imaging-derived biomarkers.

Experimental Design Aim 3

Experimental Design Aim 3: Design and Validation of a Multi-Omic AI-Powered Framework for Prediction and Stratification of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma
This aim seeks to translate the multidimensional information generated in previous phases into a predictive and clinically actionable framework. By integrating multi-omic data and AI, we aim to improve MRD detection and support personalized therapeutic decision-making.
Task 3.1 ¿ Integrated Multi-Omics and AI-Driven Modeling for Spatial Mapping and Prediction of Minimal Residual Disease (UO1): We will construct a unified analytical framework to integrate the full range of data types generated in the study¿spanning clinical records, omics technologies, and advanced imaging. This will enable the creation of a comprehensive MRD atlas, the development of predictive AI models, and the identification of biomarkers associated with sustained uMRD. The modalities outlined in previous aims will be harmonized using established pipelines (e.g., PyRadiomics, FlowCT, Seurat). Data will be integrated through methods such as Weighted Nearest Neighbors and MOFA to construct a unified patient-level matrix¿the "MRD atlas"¿capturing spatial, molecular, and clinical variation. This matrix will serve as input for machine learning. Random Forest, XGBoost, and Support Vector Machines will be trained alongside deep and graph neural networks to classify MRD status. Models will be evaluated using nested cross-validation and prospective validation. Metrics will include sensitivity, specificity, ROC-AUC, and calibration. Model explainability will be addressed using SHAP (Lundberg SM, 2017), partial dependence plots, and LIME for local interpretability. Model-derived features¿including gene signatures, spatial configurations, and radiomic traits¿will be correlated with MRD status in a dedicated validation set.
Task 3.2 ¿ Mechanistic Validation of Multi-Omics Findings Involved in uMRD/pMRD Achievement (UO2): Candidate biomarkers differentiating uMRD from pMRD will undergo functional validation. Protein expression will be assessed by chromogenic immunohistochemistry (IHC) on adjacent FFPE sections, with image quantification benchmarked against AI-based segmentation. Laser-capture microdissection will isolate targeted regions for RT-qPCR to confirm transcript¿protein concordance. In a subset of patients (n=6), BM lysates will be analyzed by Western blot to correlate protein levels with MRD status. Dual immunofluorescence will assess spatial co-expression (e.g., PD-1 on CD8+ T cells near BLIMP1+ plasma cells). Short-term co-cultures of MM and autologous immune cells will be performed, with flow cytometry readouts including CD69, IFN-¿, CD163, and HLA-DR. If required, CRISPR/Cas9 editing will be conducted at UO1 to validate key regulatory axes.

Task 3.3 ¿ Real-World Validation of Predictive Multi-Omic Signatures for MRD Detection and Personalized Treatment in Multiple Myeloma (UO1 and UO3): This task will evaluate whether baseline multi-omic features can predict MRD outcomes in clinical practice. A cohort of 118 MM patients¿prospectively or retrospectively enrolled and independent from the discovery set¿will be assessed. Based on treatment response rates, we expect approximately 60% to achieve uMRD and 40% to remain MRD-positive. Validation will address class imbalance using stratified sampling and class-weighted modeling. Signatures will be tested using scalable clinical-oriented platforms: multiparametric flow cytometry, RT-qPCR, Luminex, and AI-enhanced histopathology. Performance will be measured by sensitivity, specificity, PPV, NPV, ROC-AUC, and decision curve analysis (Vickers AJ, 2006). This final phase will determine the clinical applicability of multiomic signatures for MRD-based stratification and therapy tailoring. We will also assess their value in supporting therapeutic de-escalation strategies aimed at reducing toxicity and healthcare costs while maintaining efficacy.

Metodologies and statistical analyses:

Methodologies (describe all measures taken to minimize / avoid bias)
To minimize bias, we will adopt a multi-level strategy throughout study design, data generation, and analysis. Patients will be enrolled based on predefined, standardized inclusion criteria and stratified by MRD status, therapy, and risk profile. Discovery and validation cohorts will be independent and derived from both retrospective (bio-banked) and prospective sources. MRD status will be determined using harmonized and standardized flow cytometry methods as per IMWG guidelines. Single-cell (scRNA/CITE/TCR-seq), spatial (Xenium, MACSima), and digital pathology data will be generated using platform-standard protocols to ensure consistency across centers. Sample processing and analysis will be blinded to clinical outcome. To address MRD class imbalance (~60% uMRD, ~40% pMRD), we will apply stratified sampling, class weighting, and imbalance-sensitive performance metrics (e.g., precision-recall and calibration curves). All predictive models will undergo nested cross-validation and will be tested in an independent validation cohort. Key steps¿cell clustering, gene signature scoring, radiomic feature extraction¿will be performed using consensus pipelines with standardized parameters. Manual curation and orthogonal validation (e.g., flow cytometry, RT-qPCR) will reduce technical artifacts. Reproducibility will be ensured via protocol sharing, code availability, and replication across UO1-UO3 centers.

Methods of data collection (Indicate the data that will be collected, the tools used)
Patients¿ data will be retrieved from medical records after obtaining signed informed consent. Risk and prognostic scores will be calculated according to international guidelines. Subsequently, single-cell (sc)RNA/CITE-seq/TCR sequencing will be performed to combine highly multiplexed detection of surface protein markers with unbiased transcriptome profiling across thousands of individual cells.
This method utilizes AbSeq antibody-oligo conjugates for single-cell analysis (BD Rhapsody), which are incubated with single-cell suspensions under conditions comparable to standard flow cytometry staining protocols. Cells are then processed for scRNA-seq. A large-scale immunophenotyping strategy (e.g., BD Immune Discovery Panel) will be employed to extensively screen the surface proteome.
In addition, single-cell gene expression profiling will allow for a more refined characterization of cell populations, functional states, and tumor heterogeneity in each patient. Approximately 30,000¿50,000 cells will be required from each patient (both PB and BM). These cells will be stained with an antibody cocktail, washed, and partitioned into single cells using a BD Rhapsody Express instrument (Beckton Dickinson).
After reverse transcription, cDNA will be amplified, and PCR products will be size-separated into mRNA-derived cDNAs

(>300 bp) and antibody-derived tags (ADTs) (<180 bp). Libraries for BCR and TCR sequencing will be prepared simultaneously according to the manufacturer's guidelines. NGS libraries will be loaded into the appropriate NovaSeq reagent cartridge and sequenced on a NovaSeqX platform, by taking advantage of specific subcontracts for externalization services.
scRNA-seq data will be analyzed using a variety of single-cell tools, including the Seurat R toolkit (v5) and SCANPY in Python.
Cytokine data will be obtained via Bioplex and analyzed using in-house developed pipelines in R, following data calculation using Bio-Rad software.

Statistic plan (calculation of statistical data)
This study will include 60 MM patients: 20 treated with Dara-VTD, 20 with Dara-RD as frontline therapy, and 20 receiving anti-BCMA bispecific antibodies at relapse. Additionally, 20 non-MM controls will be included (10 healthy donors and 10 with other hematologic conditions, including primary myelofibrosis), according to the following key inclusion criteria: age ¿18 years, ability to provide informed consent, and compliance with study procedures. MM diagnosis will follow the ESMO 2021 guidelines, including CRAB symptoms (hypercalcemia, renal impairment, anemia, or bone lesions) or any myeloma-defining event (e.g., ¿60% bone marrow plasma cells). Key exclusion criteria will include current active infections, autoimmune diseases, pregnancy, or recent (last 7 days) use of high-dose steroids that could alter the immune profile. To identify biomarkers associated with MRD status (uMRD vs pMRD), we estimated the required number of events using G*Power. Assuming a biomarker prevalence of 30% in the uMRD group and 10% in the pMRD group, a total of 118 patients (59 per group) with evaluable MRD status will be required to detect a statistically significant difference with 80% power and a two-sided significance level of 0.05. These 118 patients will constitute the validation group.

Statistical analysis (describe the main statistical analysis)
All statistical analyses will be conducted at a significance level of 0.05. Effect size, statistical power, and required sample size will be calculated using G*Power version 3.1, employing the Wilcoxon-Mann-Whitney test for both post-hoc and a priori analyses. For laboratory and clinical thresholds, Decision Curve Analysis (DCA) and Receiver Operating Characteristic (ROC) curves will be utilized to determine optimal cut-off points, evaluating specificity, sensitivity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV). Data normality will be assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. Differences in immunome composition/clinical variables will be evaluated using the Wilcoxon signed-rank test or the Friedman test for repeated measures. Multiple hypothesis testing corrections will be performed. Binary outcomes will be reported as proportions with exact 95% binomial confidence intervals. Continuous variables will be summarized using median and range. Associations between continuous and categorical variables will be tested using the Wilcoxon rank-sum test (or Kruskal-Wallis test for comparisons involving three or more groups) and Fisher¿s exact test for categorical data. For time-to-event outcomes, the Kaplan-Meier method will be used to estimate survival distributions, with 95% confidence intervals calculated using Greenwood¿s formula. Comparisons between survival curves will be performed with the log-rank test. Median follow-up time will be determined using the reverse Kaplan-Meier method. Unadjusted and adjusted Cox proportional hazards models will be applied to evaluate the impact of measurable residual disease (MRD) and other clinical parameters on outcomes. Hazard ratios with 95% confidence intervals will be reported, and significance will be tested using Wald statistics. ANOVA will be used to compare nested Cox models, and model discrimination will be assessed using the concordance index (C-statistic) for censored survival data. Model performance will be reported with 95% confidence intervals, with values ranging from 0.5 (no discrimination) to 1 (perfect discrimination). Overlap of point estimates and confidence intervals will guide comparisons between nested models. Unless otherwise specified, all other statistical tests will be two-sided. Significance thresholds for p-values and q-values will be set at 0.05 and 0.1, respectively. For single-cell

RNA sequencing (scRNA-seq), cell clustering and dimensionality reduction will be performed using Seurat or Scanpy, with differential expression analysis conducted using Wilcoxon rank-sum tests or likelihood-ratio tests. P-values will be corrected using the Benjamini-Hochberg method. Gene set enrichment analysis (GSEA) will be applied where appropriate. For spatial transcriptomics and proteomics, spatially variable features will be identified using spatial autocorrelation statistics (e.g., Moran¿s I) or spatially-aware models (e.g., SPARK or SpatialDE). Differential expression between spatial regions will be tested using spatially-weighted Wilcoxon or negative binomial models, depending on the data distribution. Ad hoc models will be designed to analyze particular settings by means of IA models (as specified in Aim 3). In radiomic analyses, high-dimensional feature selection will be performed via LASSO or mutual information criteria. Predictive models (e.g., logistic regression, random forest, SVM) will be evaluated using cross-validation and reported with ROC-AUC, calibration curves, and decision curve analysis.
All statistical analyses will be performed using R or Python.

Timing of analysis data (indicate duration of study: duration of enrollment, of therapy, follow-up etc)
The study will span 36 months. Retrospective enrollment includes patients already consented, while prospective recruitment will occur between months 1 and 24. Experimental activities for Aim 1 (including risk stratification, flow cytometry, cytokine analysis, and single-cell profiling) will be conducted from months 6 to 24. Aim 2 will translate single-cell insights into spatial tissue analyses, beginning in month 13 and continuing through month 30. Radiomic profiling will extend to month 34. Aim 3 will focus on data integration, biomarker validation, and real-world application from month 18 to 36. All patients will undergo baseline clinical and imaging evaluations, with follow-up MRD assessments integrated within standard care, allowing longitudinal correlation between molecular features and treatment outcomes.

Expected outcomes

The project is expected to yield the first comprehensive, multi¿modal characterization of minimal residual disease in multiple myeloma by combining single¿cell, spatial-omics, digital pathology and radiomic data. Within the discovery phase, we will generate high¿resolution single¿cell RNA and surface proteomic profiles¿augmented by TCR/BCR sequencing¿from bone marrow and peripheral blood of 60 treated patients and 20 controls, alongside spatial maps resolving thousands of transcripts and over a hundred protein markers on paraffin-embedded cores. In parallel, extraction of 120 standardized radiomic features from baseline WBLDCT scans will be linked to MRD status and clinical variables in a publicly accessible database, facilitating cross¿platform analyses.
By integrating these datasets, we aim to identify and prospectively validate multi¿parameter biomarker signatures that distinguish patients destined for undetectable MRD with high accuracy (AUC ¿ 0.85). These predictive panels will be tested on an independent cohort of 118 patients, with pre-specified sensitivity and specificity thresholds (¿ 80 % and ¿ 75 %, respectively), to ensure clinical robustness. Advanced machine-learning models¿including graph neural networks and ensemble frameworks¿will be trained to predict uMRD versus pMRD and accompanied by explainable AI outputs that highlight the most influential molecular, spatial or radiomic features, thereby rendering the algorithms amenable to real-world diagnostic workflows.
Crucially, top candidate biomarkers emerging from these integrative analyses will undergo mechanistic validation in vitro using flow cytometry, immunofluorescence and functional assays (such as cytotoxicity tests and CRISPR¿mediated perturbations). This will confirm their biological relevance and pave the way for translation into routine assays.
Together, these outcomes will establish a transformative framework for MRD prediction and personalized therapy in multiple myeloma, culminating in peer-reviewed publications, open-access data portals and the submission of prototype

companion diagnostics for regulatory evaluation.

Risk analysis, possible problems and solutions

Several foreseeable challenges could jeopardize the timely execution and scientific rigor of our multi-modal MRD project, but each has a clear mitigation strategy.
Patient recruitment and retention: Enrolling a sufficiently large, treatment-specific patient cohort¿particularly for newer anti-BCMA bispecific therapies¿may be slower than anticipated. To mitigate this, we will leverage the referral networks of UO1, UO2, and UO3, engage patient advocacy groups, and implement a centralized scheduling/reminder system offering flexible visit options and travel support.
Sample quality and integrity: Variability in the quality of bone marrow aspirates and biopsies (e.g., low viability in frozen aspirates, RNA degradation in decalcified samples) may compromise downstream workflows. To address this, we will enforce standardized SOPs for sample collection and cryopreservation across sites, conduct pre-analytic quality checks (e.g., cell viability, RIN scores), and run pilot optimizations of fixation/decalcification protocols.
Data integration and computational load: High-dimensional outputs from scRNA-seq, spatial-omics, digital pathology, and radiomics pose integration challenges due to heterogeneous data formats, batch effects, and computational demand. We will adopt accepted data standards (e.g., HDF5/AnnData, OME-TIFF, DICOM), apply batch-correction tools (Harmony, ComBat), and utilize high-performance computing infrastructure with scalable storage.
AI model overfitting and validation: To avoid overfitting, all AI models will be trained using nested cross-validation and evaluated against a fully independent validation cohort of 100 patients. Performance metrics (e.g., AUC ¿ 0.85, sensitivity ¿ 80%, specificity ¿ 75%) will be pre-specified as go/no-go thresholds for clinical translation.
Ethical and regulatory compliance: GDPR-aligned informed consent for multi-center data sharing and sample use will be ensured via early IRB engagement, harmonized consent forms, and encrypted access-controlled data systems compliant with Italian privacy laws.
Interdisciplinary coordination: To maintain cohesive collaboration across clinical, bioinformatic, imaging, and AI teams, we will establish a monthly steering committee, shared project-management tools, and quarterly cross-disciplinary review workshops.
Biomarker translation failure: To de-risk clinical translation, early-stage signatures will undergo small-scale functional validation (e.g., flow cytometry, immunofluorescence, CRISPR perturbation) before large-scale rollout. Engagement with industry partners will help assess the scalability and cost-effectiveness of candidate assays.
Financial and staffing risks: Built-in budget contingencies (~10%), multi-year licensing agreements, and cross-training of key personnel will buffer against unforeseen financial and staffing disruptions.
By anticipating these obstacles and defining targeted mitigation strategies, our project is positioned to deliver robust and clinically actionable insights into MRD biology and precision MM therapy

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Significance and Innovation

This project addresses a critical unmet need in multiple myeloma (MM): predicting and understanding minimal residual disease (MRD) persistence. By integrating single-cell, spatial, and radiomic data with AI, we aim to uncover biological mechanisms underpinning MRD status and to build clinically actionable predictive models. Our multi-modal strategy goes beyond descriptive profiling to develop validated biomarkers with real-world applicability. Innovation lies in the combination of cutting-edge technologies (e.g., CITE-seq, Xenium, MACSima, deep learning pathology) and their translation into scalable, cost-effective assays. This integrative approach could redefine MRD risk stratification, support treatment de-escalation, and enable precision-guided therapy for MM patients.

Description of the complementary and sinergy research team

This project builds on the synergistic collaboration of three specialized research units, each contributing unique expertise within a shared mission. The integration of their clinical, scientific, and technological strengths ensures a comprehensive approach to deciphering the complexity of multiple myeloma through advanced profiling, modelling, and translational strategies.

UO1, located at the University Hospital of Palermo and led by Prof. Cirino Botta, provides a strong clinical and technological backbone. It manages an inpatient hematology ward and a specialized outpatient clinic for MM, treating ~200 patients per year, including many on bispecific antibodies. UO1 has robust experience in single-cell RNA sequencing (scRNA-seq), multiparametric flow cytometry (FACS), MRD detection, and the use of AI/ML on high-dimensional datasets. It will lead the generation and interpretation of single-cell data and predictive modelling of MRD dynamics and response. Its infrastructure supports deep immune-tumor interface exploration and identification of clinically actionable signatures.

UO2, hosted by the University of Bari and coordinated by Dr. Vanessa Desantis, focuses on validating computational findings and modelling myeloma biology. It will test mechanistic hypotheses from data generated by UO1 and UO3 using in vitro and ex vivo myeloma models. UO2 hosts the MACSima¿ Imaging Platform, which enables ultra-high-content spatial proteomic profiling of the tumor microenvironment and supports the validation of spatial biomarkers. This dual capacity for functional and spatial biology allows the translation of complex signatures into biologically grounded targets.

UO3, located at the University Hospital of Bari and led by Prof. Antonio Giovanni Solimando, anchors the clinical-translational axis. As a referral center for MM, it provides access to a well-defined cohort of patients, including those receiving anti-BCMA bispecifics. UO3 is skilled in MRD assessment by FACS and uses high-throughput imaging technologies for spatial and morphological analysis of bone marrow biopsies. Its clinical expertise ensures strong integration of biological data with patient outcomes, enabling consistent sample tracking and longitudinal monitoring.

Together, the three units form an integrated network where clinical insight, biological modelling, and high-throughput technologies mutually reinforce one another. The collaboration is coordinated through regular joint meetings, shared digital infrastructures, and common SOPs, ensuring harmonized data generation and interpretation. Their complementarity is not merely additive but multiplicative, accelerating scientific innovation through continuous cross-talk between computational, experimental, and clinical domains.

This collaborative strength is evidenced by a series of joint publications involving all three units, already aligned with the goals of this proposal. Recent studies include work on the prognostic impact of the immune microenvironment, spatial imaging in MM, and biomarkers of anti-CD38 response. This productive synergy validates both the feasibility and the vision of the proposed project.

Training and tutorial activities

The multi-disciplinarity of the project team will facilitate collaborations with different research groups, thus improving the quality of the research by a constructive confrontation on ideas and data. Young investigators and fellows will have the chance to present their data during internal, informal lab meetings, and monthly meetings via meeting platforms. We will also organize a team meeting at least once a year. Young investigators and fellows will benefit from continuous and challenging interactions with the other members of the lab and the clinical units, so that they will be prompted to reach their goals and publish their results.

Bibliography

Benelli M, Cancer Res. 2020; doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-0332
Botta C, Blood Adv. 2022; doi:10.1182/bloodadvances.2021005198
Botta C, Nat Commun. 2023; doi:10.1038/s41467-023-41562-6
Browaeys R, bioRxiv. 2023; doi: 10.1101/2023.06.13.54475
Desantis V, J Hematol Oncol. 2025; doi:10.1186/s13045-025-01699-x
Dimopoulos MA, Hemasphere. 2021; doi:10.1097/HS9.0000000000000528
Lundberg SM, arXiv. 2017; doi: 10.48550/arXiv.1705.07874
Nioche C, Cancer Res. 2018; doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0125
Sarkis R, Mod Pathol. 2023; doi:10.1016/j.modpat.2022.100088
van Griethuysen JJM, Cancer Res. 2017; doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0339
Vickers AJ, Med Decis Making. 2006; doi:10.1177/0272989X06295361
Wasserthal J, Radiol Artif Intell. 2023; doi:10.1148/ryai.230024
Yeung CC, Cancer Biomark. 2025; doi:10.1177/18758592241308757

Timeline / Deliverables / Payable Milestones

The initial months of the project will be dedicated to submitting the Ethics Committee application and starting recruitment procedures.
Aim 1: Integrated immunophenotypic, genomic, and transcriptomic profiling of MM patients
T1.1 Risk stratification (m1¿24); T1.2 Advanced flow cytometry (m6¿24); T1.3 Cytokine profiling (m9¿18); T1.4 scRNA-seq and AbSeq-based immune profiling (m6¿24).

Aim 2: Multi-modal spatial profiling of the BM microenvironment to characterize MRD
T2.1 AI-based digital pathology (m13¿30); T2.2 Spatial transcriptomics (m10¿30); T2.3 Spatial proteomics of tumor-immune interactions (m16¿30); T2.4 AI-driven radiomics on WB-LDCT (m12¿34).

Aim 3: AI-powered multi-omic framework for MRD prediction and stratification
T3.1 Multi-omics integration and modeling (m18¿34); T3.2 Mechanistic validation (m21¿36); T3.3 Real-world validation for personalized MRD-guided treatment (m24¿36).

Milestones 18 month

Within the first 18 months, the project will reach a key transitional milestone aimed at establishing the biological, spatial, and immunogenomic foundation for subsequent AI-driven modeling. By this point, a robust cohort of multiple myeloma (MM) patients¿stratified by clinical risk, molecular features, and treatment phase¿will be fully characterized through a suite of integrated technologies.

From Aim 1, we will have completed or significantly advanced tasks involving clinical risk stratification, deep immunophenotyping by advanced flow cytometry, serum cytokine profiling, and single-cell RNA/CITE/TCR sequencing. These datasets will uncover early signatures of immune exhaustion, altered T-cell dynamics, and clonal diversity within plasma cells. A special emphasis will be placed on identifying suppressive networks and cellular states associated with high-risk disease and treatment resistance.

In parallel, Aim 2 will have delivered preliminary spatial profiles of the bone marrow microenvironment. Through digital histopathology enhanced by deep learning, we will quantify architectural features such as trabecular thickness, immune cell density, and plasma cell clustering. Spatial transcriptomics and proteomics, though still ongoing, will already begin to highlight niche-specific gene expression patterns distinguishing uMRD and pMRD states. Additionally, radiomic data extracted from baseline WBLDCT scans will be processed to reveal imaging-based correlates of disease burden and marrow activity.

The milestone will be marked by the following key deliverables:

(i) a deeply annotated MM cohort representative of clinical and biological heterogeneity;

(ii) a multi-modal repository of immune, molecular, and spatial data ready for integration;

(iii) the nomination of early candidate biomarkers related to MRD persistence and immune dysfunction.

These results will serve as the empirical substrate for the development of AI models in Aim 3 and will shape downstream efforts in MRD prediction and therapeutic personalization.

Milestones 36 month

By month 36, the project will culminate in the delivery of a fully operational, AI-driven analytical platform capable of predicting MRD status and guiding risk-adapted therapy in MM. This framework will represent the convergence of multi-omic profiling, spatial tissue analysis, and radiomic imaging integrated through interpretable machine learning models.

Building on the datasets generated in Aims 1 and 2, Aim 3 will have achieved comprehensive multi-modal data integration. Predictive models¿based on ensemble machine learning and deep learning architectures¿will be finalized, incorporating clinical, transcriptomic, proteomic, spatial, and radiomic features. These algorithms will be refined through nested cross-validation and independently validated using a real-world cohort of 118 MM patients.

Mechanistic validation will support the functional significance of predictive biomarkers, using immunohistochemistry, RT-qPCR, immunofluorescence, and co-culture assays to confirm biological relevance. This ensures that prediction is not only statistically sound but grounded in disease biology.

Final deliverables will include:

(i) a validated multi-omic ¿MRD atlas¿ encompassing spatial, molecular, and cellular data layers;

(ii) an explainable AI pipeline, incorporating SHAP and LIME outputs, that assigns patient-specific MRD risk and reveals key drivers of prediction;

(iii) a demonstration of clinical applicability through scalable platforms¿flow cytometry, PCR, and radiomics¿supporting MRD assessment outside research settings.

The milestone will also show how AI-supported tools can facilitate treatment de-escalation strategies, minimizing exposure

to costly or toxic regimens in patients with sustained uMRD. Ultimately, this project aims to embed multi-omic MRD surveillance within precision hematology workflows, ensuring that therapeutic intensity is matched to residual disease biology.

Gantt chart

Gantt chart_Finalizzata Botta 2024.pdf

Equipment and resources available

Facilities Available

UO1 provides an inpatient hematology unit dedicated to the diagnosis, treatment, and monitoring of multiple myeloma (MM) patients. It manages 70¿80 new MM diagnoses annually and currently treats ~200 patients, many receiving bispecific antibodies in or outside clinical trials. Routine MRD assessment is performed via multiparametric flow cytometry.
Research and Innovation ¿ UO1 includes the Experimental Hematology and Immunogenomics Laboratory, equipped with incubators, biosafety cabinets, centrifuges, FACS Lyric cytometers, a BD Rhapsody platform for single-cell analysis, and tools for NGS library prep.

UO2 hosts a research lab for cellular biology, biochemistry, and molecular studies, with equipment including centrifuges, thermal cyclers, real-time PCR (CFX Opus 96), advanced microscopy (confocal, gSTED, EM), NGS (NovaSeq 6000), and cell imaging systems (ChemiDoc MP, EVOS FL, Leica MDi1). It also includes an animal facility for hypoxia/ischemia models.
Research and Innovation ¿ UO2 features the MACSima¿ Imaging Platform for ultra-high-resolution immunofluorescence (>100 markers/sample), enabling spatial profiling of tumor microenvironments.

UO3 provides an outpatient clinic dedicated to the integrated management of immunoproliferative diseases, including multiple myeloma. It manages approximately 150 MM patients annually (60% on therapy, 40% in follow-up). Activities focus on the diagnosis, treatment, and monitoring of hematologic disorders involving clonal immune dysregulation. Targeted therapies, including anti-CD38 monoclonal antibodies and bispecifics, are routinely administered.
Research and Innovation ¿ UO3 includes participation in clinical trials for novel agents and collaboration with academic centers for biomarker discovery and validation. Instrumentation includes a flow cytometer (Attune CytPix with imaging integration).

Subcontract

The only subcontract foreseen in this project concerns the outsourcing of next-generation sequencing (NGS) procedures. None of the participating units (UO) are equipped with high-throughput sequencers suitable for single-cell applications. Furthermore, considering the high sequencing depth required for our analyses¿approximately 2.5 billion reads per sample across multiple libraries¿the use of an external certified sequencing facility is not only technically necessary but also significantly more cost-effective compared to in-house sequencing.

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

This project has direct translational value for the SSN by enabling precision treatment decisions in multiple myeloma.

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Identifying patients likely to achieve undetectable MRD (uMRD) can support early treatment de-escalation, potentially reducing or suspending expensive therapies without compromising outcomes. Notably, daratumumab (anti-CD38) represents the second highest pharmaceutical expenditure in Italy, with over €400 million in 2023, while anti-BCMA bispecific antibodies currently cost approximately €250,000 per patient per year. Tailoring therapy based on MRD biology can reduce unnecessary drug exposure, enhance patient safety, and improve overall cost-effectiveness. Scalable biomarker-based algorithms developed in this project could be rapidly integrated into national workflows, supporting sustainable innovation and responsible resource allocation across the SSN.

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

BOTTA CIRINO

Birth date: 10/08/1985

Institution: Sicilia
Department/Unit: Department of Oncology/ Hematology Unit
Position Title: Principal investigator

Education and training

Institution and Location	Degree	Field of study	From year	To year
Magna Graecia¿ University of Catanzaro, Catanzaro, Italy	PhD	PhD in Translational Oncology	2015	2018
"Magna Graecia" University of Catanzaro, Catanzaro, Italy	Specialization / Specializzazione	Specialty in Medical Oncology (70/70 Magna cum laude, with a special mention for results obtained in the oncology research field) with a translational oncology dissertation entitled ¿Inflammation and Multiple Myeloma: preclinical evidence and new translational approaches - HematoOncology	2011	2016
Siena University, Siena, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	MD degree (110/110 Magna cum laude) with a translational oncology dissertation on the "Immunological effects of Cetuximab in oncology"/Translational	2004	2010

Personal Statement:

The main goal is to identify patient-specific multimodal signatures linked to the immune microenvironment in multiple myeloma (MM) that predict the achievement of undetectable minimal residual disease (MRD). We will integrate multiomics, spatial transcriptomics/proteomics, digital pathology and bioinformatics. These advanced approaches will drive the development of robust outcome prediction models for MM, to be validated in the final step of the project.
RESPONSIBILITIES:
- Coordination of the research team
- Single cell technologies
- Organization of regular group meetings to discuss results achieved and plan alternative strategies
- Dissemination of generated data
- Writing and revising manuscripts for publication
- Management of financial resources and budget allocation

Positions and honors

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University Hospital of Palermo/University of Palermo	Hematology Unit/Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties	Palermo, Italy	Associate Professor of Hematology with clinical duties / Head of Experimental Hematology and Immunogenomics lab	2024	2024
University Hospital of Palermo/University of Palermo	Hematology Unit/Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties	Palermo, Italy	Assistant Professor of Hematology tenure track with clinical duties/head of experimental hematology and immunogenomics lab	2021	2024
Hospital of Cosenza	Hematology Unit	Cosenza, Italy	Attending Physiscian	2019	2021
Clinica Universidad de Navarra	Hematology Unit/Centro de Investigación de Medicina Aplicada (CIMA)	Pamplona, Spain	Post-Doc fellowship	2018	2019
University of Catanzaro Medical School	Medical Oncology	Catanzaro Italy	Post Doctoral Fellow with clinical duties	2017	2019

Official H index: 33.0 (autocertificated)

Scopus Author Id:45461008300 **ORCID ID:**0000-0002-1522-4504 **RESEARCH ID:**K-8154-2017

Other awards and honors

Awards:
EHA award 2019; EHA award 2018; AICC award 2015; ASH Abstract Achievement Award 2013;
Grants:
- PRIN PNRR 2022 P2022E2JSK Unit PI Cirino Botta, Fund granted: 118.500,00 €
- PRIN 2022 20229JM25N PI Cirino Botta, Fund granted: 105.300,00 €
- "Progetto Salute PNRR 2022", PNRR-MAD-2022-12376660 Unit P.I. Cirino Botta, Fund granted: 301.740,00 €
- MFAG 2020 - ID. 24534 P.I. Cirino Botta, Fund granted: 499.860,00 €

Other CV informations

National Scientific Qualification as Full Professor of Hematology
Member of the Executive Board of Specialized Working Group of the European Hematology Association focused on Diagnosis in hematological diseases: morphology and flow cytometry
Head of Experimental Hematology and Immunogenomics laboratory which is currently composed of 1 post-doc, 5 PhD students (one of them involved in clinical research in multiple myeloma) and 2 early researchers.
Site PI of several Phase 2/3 Clinical trials in multiple myeloma including: DREAMM-10 (Belantamab-RD vs Dara-RD in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma (MM)), GSK; magnetisMM-32 (elranatamab vs EloPD/PVD or KD in relapsed/refractory MM), Pfizer; MajesTEC-9 (teclistamab vs PVD or KD in relapsed/refractory MM), Janssen.

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Measurable therapeutic antibody in serum as potential predictive factor of response to anti-CD38 therapy in non-IgG-k myeloma patients	Article	NOT_FOUND	13	2024	10.1186/s40164-024-00547-x	NOT_FOUND	0	L
A gene expression inflammatory signature specifically predicts multiple myeloma evolution and patients survival	Article	e511	6	2016	10.1038/bcj.2016.118	27983725	39	F
Immunomodulatory activity of microRNAs: Potential implications for multiple myeloma treatment	Review	819-838	17	2017	10.2174/1568009617666170330154756	28359248	13	F
MIR-29b antagonizes the pro-inflammatory tumor-promoting activity of multiple myeloma-educated dendritic cells	Article	1003-1015	32	2018	10.1038/leu.2017.336	29158557	51	F
Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in relapsed/refractory patients	Article	455-466	1	2017	10.1182/bloodadvances.2016003905	NOT_FOUND	51	F
Trabectedin triggers direct and NK-mediated cytotoxicity in multiple myeloma	Article	NOT_FOUND	12	2019	10.1186/s13045-019-0714-9	30898137	31	L
Immunogenomic identification and characterization of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in multiple myeloma	Article	199-209	136	2020	10.1182/blood.2019004537	32325491	84	F
Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens	Article	NOT_FOUND	11	2021	10.3389/fonc.2021.643490	NOT_FOUND	14	F
Mechanisms of immune evasion in multiple myeloma: Open questions and therapeutic opportunities	Review	NOT_FOUND	13	2021	10.3390/cancers13133213	NOT_FOUND	22	F
FlowCT for the analysis of large immunophenotypic data sets and biomarker discovery in cancer immunology	Article	690-703	6	2022	10.1182/bloodadvances.2021005198	34587246	23	F
Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in frontline therapy for patients not eligible for transplant	Article	987-998	40	2022	10.1002/hon.3041	35794705	6	F
Monoclonal Gammopathies and the Bone Marrow Microenvironment: From Bench to Bedside and Then Back Again	Review	23-49	15	2023	10.3390/hematolrep15010004	NOT_FOUND	3	L
Ferritin Metabolism Reflects Multiple Myeloma Microenvironment and Predicts Patient Outcome	Article	NOT_FOUND	24	2023	10.3390/ijms24108852	NOT_FOUND	2	L
Large T cell clones expressing immune checkpoints increase during multiple myeloma evolution and predict treatment resistance	Article	NOT_FOUND	14	2023	10.1038/s41467-023-41562-6	37730678	6	F

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

** Autocertificated

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Bortezomib Induces Anti¿Multiple Myeloma Immune Response Mediated by cGAS/STING Pathway Activation	Article	468-483	2	2021	10.1158/2643-3230.BCD-21-0047	34233276	82
Iron metabolism in the tumor microenvironment¿ implications for anti?cancer immune response	Review	1-17	10	2021	10.3390/cells10020303	33540645	62
Immunogenomic identification and characterization of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in multiple myeloma	Article	199-209	136	2020	10.1182/blood.2019004537	32325491	84
Radiomics predicts survival of patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing PD-1 blockade using Nivolumab	Article	1559-1566	19	2020	10.3892/ol.2019.11220	NOT_FOUND	59
MIR-29b antagonizes the pro-inflammatory tumor-promoting activity of multiple myeloma-educated dendritic cells	Article	1003-1015	32	2018	10.1038/leu.2017.336	29158557	51
Tumor infiltrating T lymphocytes expressing FoxP3, CCR7 or PD-1 predict the outcome of prostate cancer patients subjected to salvage radiotherapy after biochemical relapse	Article	1213-1220	17	2016	10.1080/15384047.2016.1235666	27791459	59
A 13 mer LNA-i-miR-221 inhibitor restores drug sensitivity in melphalan-refractory multiple myeloma cells	Article	1222-1233	22	2016	10.1158/1078-0432.CCR-15-0489	26527748	107
Selective targeting of IRF4 by synthetic microRNA-125b-5p mimics induces anti-multiple myeloma activity in vitro and in vivo	Article	2173-2183	29	2015	10.1038/leu.2015.124	25987254	111
Inhibition of miR-21 restores RANKL/OPG ratio in multiple myeloma-derived bone marrow stromal cells and impairs the resorbing activity of mature osteoclasts	Article	27343-27358	6	2015	10.18632/oncotarget.4398	26160841	92
miR-29s: A family of epi-miRNAs with therapeutic implications in hematologic malignancies	Article	12837-12861	6	2015	10.18632/oncotarget.3805	25968566	109

** Autocertificated

2.3 CO-PI Profile

Santoro Marco

Birth date: 04/02/1987

Institution: Sicilia
Department/Unit: Department of Oncology/ Hematology Unit
Position Title: CO-PI of the Project and Operative Unit 1

Education and training

Institution and Location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Palermo	PhD	Experimental Oncology	2017	2021
University of Catania	Specialization / Specializzazione	Hematology	2013	2017
University of Palermo	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery (MD)	2005	2012

Personal Statement:

The main goal is to identify patient-specific multimodal signatures linked to the immune microenvironment in multiple myeloma (MM) that predict the achievement of undetectable minimal residual disease (MRD). We will integrate multiomics, spatial transcriptomics/proteomics, digital pathology and bioinformatics. These advanced approaches will drive the development of robust outcome prediction models for MM, to be validated in the final step of the project.
RESPONSIBILITIES
- as Co-PI, collaboration with PI for coordinating reserach activities; muscript drafting.
- Enrollment of non-MM patients (iincluding healthy volunteers and patients with myeloproliferative neoplasms)

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University Hospital of Palermo	Hematology Unit	Palermo, Italy	Attending Physician	2021	2024
University Hospital of Palermo/University of Palermo	Hematology Unit, Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties	Palermo, Italy	Assistant Professor with clinical duties	2021	2022
University Hospital of Palermo	Hematology Unit	Palermo, Italy	Attending Physician	2021	2021

Official H index: 12.0 (autocertificated)

Scopus Author Id:42062193400 **ORCID ID:**0000-0003-4390-8388 **RESEARCH ID:**ABG-9446-2020

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Other awards and honors

- Research collaborator within the PRIN 2022 20229JM25N PI Cirino Botta, Fund granted: 105.300,00 €

Other CV informations

Principal Investigator and Sub-Investigator in numerous clinical studies, both observational and prospective Phase III and II, particularly focused on patients with Myelofibrosis, Polycythemia Vera, and Chronic Myeloid Leukemia.

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Prevention of venous thromboembolic events occurring in myeloma patients treated with second-generation novel agents	Review	1-6	63	2021	10.23736/S0031-0808.20.04133-6	32955183	2	F
Post-transplant consolidation based on combination of lenalidomide and proteasome inhibitors in multiple myeloma	Review	13-20	63	2021	10.23736/S0031-0808.20.04141-5	32955184	0	C

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

** Autocertificated

2.3 Research Collaborators n. 1

DESANTIS VANESSA

Birth date: 11/07/1986

Institution: Puglia
Department/Unit: Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePre-J), University of Bari
Position Title: responsible of UO2

Education and training

Institution and Location	Degree	Field of study	From year	To year
Biomolecular, Pharmaceutical and Medical Sciences, University of Bari Medical School, Italy	PhD	Cancer Associated Fibroblasts (CAFs) in patients with multiple myeloma as a new therapeutic strategy	2014	2016
Medical Biotechnology and Molecular Medicine (University of Bari)	Master's Degree / Laurea Magistrale	Bone marrow Cancer Associated Fibroblasts (CAFs) parallel multiple myeloma progression in patients and mice: in vitro and in vivo studies. The experimental project has been published: Frassanito et al. Leukemia 2014	2010	2013
Biotechnology for the innovation of processes and products (University of Bari	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Mutations of BRCA1 and BRCA2 in breast cancer and their relation with the angiogenesis. The experimental project has been published: Saponaro et al. PLoS One 2013.	2005	2010

Personal Statement:

The main goal is to identify patient-specific multimodal signatures linked to the immune microenvironment in multiple myeloma (MM) that predict the achievement of undetectable minimal residual disease (MRD). We will integrate multiomics, spatial transcriptomics/proteomics, digital pathology and bioinformatics. These advanced approaches will drive the development of robust outcome prediction models for MM, to be validated in the final step of the project.
RESPONSIBILITIES:
- Coordination of the research activity of UO2
- Setup and execution of spatial proteomic assay
- Writing and revising manuscripts for publication
- Management of financial resources related to UO2

Positions and honors

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari Medical School	Pharmacology Section	Bari, Italy	Assistant Professor in tenure track (so called "RTD-B") in Pharmacology	2023	2024
University of Bari Medical School	Pharmacology Section	Bari, Italy	Researcher tenured as RTD-A	2020	2023
University of Bari Medical School	Internal Medicine G. Baccelli	Bari, Italy	AIRC Fellow	2017	2019
University of Bari Medical School	Internal Medicine G. Baccelli	Bari, Italy	PhD Internist	2014	2016

Official H index: 18.0 (autocertificated)

Scopus Author Id:56652343500 **ORCID ID:**0000-0003-1942-2601 **RESEARCH ID:**AAW-8994-2021

Other awards and honors

2024:Research Collaborator PNRR-MCNT1-2023-12377893:"DEciphering Multiple Myeloma using Multiomic Approaches for Immunotherapy Modeling:DEMMMO"
2024: ERC SEEDS UNIBA 2023-UNBACLE-0245596:"Advancing knowledge on dySregulated endothelial MetabolIsm in atheroscLerosis:SMILES"
2023: Myeloma CellQuest Grant:"Optimizing the Crosstalk between Immune-microenvironment and Multiple Myeloma"
2015:Best Abstract SIM Congress
2015:Best pre-clinical study GIC prize
2014:Best oral presentation SIICA

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

2.4 Research Collaborators n. 2

SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI

Birth date: 04/05/1985

Institution: Puglia
Department/Unit: D.A.I. Medicina Interna, Medicina Specialistica, U.O.C. Interna Universitaria (Guido Baccelli)
Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale BARI BA
Position Title: responsible of UO3

Education and training

Institution and Location	Degree	Field of study	From year	To year
"Aldo Moro" Bari University Dept. of Biomedical Sciences and Human Oncology	PhD	Multiple myeloma	2016	2020
"Aldo Moro" Bari University - Internal Medicine Post Graduate School	Specialization / Specializzazione	Junctional adhesion molecule-A (JAM-A) as a prognostic factor and new therapeutic target in multiple myeloma."Phenotypic and functional study of bone marrow plasma cells and endothelial cells: Experimental study on 177 patients"	2012	2017
"Aldo Moro" Bari University, Faculty of Medicine and Surgery, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Experimental thesis defense : "Hypoxia inducible factor 1-alpha and multiple myeloma bone marrow angiogenesis: state of the art and experimental results in 42 patients."	2005	2011

Personal Statement:

The main goal is to identify patient-specific multimodal signatures linked to the immune microenvironment in multiple myeloma (MM) that predict the achievement of undetectable minimal residual disease (MRD). We will integrate multiomics, spatial transcriptomics/proteomics, digital pathology and bioinformatics. These advanced approaches will drive the development of robust outcome prediction models for MM, to be validated in the final step of the project.
RESPONSIBILITIES:
- Coordination of the research activity of UO3
- Setup and execution of spatial transcriptomic and flow cytometry
- Writing and revising manuscripts for publication
- Management of financial resources related to UO3

Positions and honors

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari	Internal Medicine "G. Baccelli"	Bari, Italy	Assistant Professor with tenure track (so called RTD-B) in Internal Medicine with clinical duties	2022	2024
Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bar	Internal Medicine "G. Baccelli"	Bari, Italy	Researcher tenured as RTD-A with clinical duties	2019	2022
University Hospital of Würzburg	Hematology and Oncology Unit and Interdisciplinary Center for Clinical Research Laboratory, Department of Internal Medicine II	Würzburg, Germany	MD Internist, Physician fellow in Haemato-oncology	2018	2019

Official H index: 38.0 (autocertificated)

Scopus Author Id:55253101400 **ORCID ID:**0000-0002-2293-9698 **RESEARCH ID:**U-7152-2018

Other awards and honors

Abstract Achievement Award 61st ASH Annual Meeting
Abstract Achievement Award 7° Workshop ITALIAN SOCIETY OF EXPERIMENTAL HAEMATOLOGY
Young Investogator Award, Annual meeting of the German, Austrian and Swiss Societies of Hematology and Medical Oncology
Abstract Achievement Award ASH 58th International Meeting
2021 Habilitation as Associate Professor (National Scientific Qualification) in Internal Medicine.
2018 Certified Internal Medicine Specialist,Medical Board of Bayern, Germany.

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	Halting the vicious cycle within the multiple myeloma ecosystem: Blocking JAM-A on bone marrow endothelial cells restores angiogenic homeostasis and suppresses tumor progression	Article	1943-1956	106	2021	10.3324/haematol.2019.239913	32354870	49
Santoro Marco	The Essential Thrombocythemia in 2020: What We Know and Where We Still Have to Dig Deep	Review	NOT_FOUND	13	2020	10.1177/2634853520978210	NOT_FOUND	25
SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	Cancer-associated angiogenesis: The endothelial cell as a checkpoint for immunological patrolling	Review	1-24	12	2020	10.3390/cancers12113380	NOT_FOUND	77
DESANTIS VANESSA	FGF trapping inhibits multiple myeloma growth through c-Myc degradation¿induced mitochondrial oxidative stress	Article	2340-2354	80	2020	10.1158/0008-5472.CAN-19-2714	32094301	41
SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	CIC mutation as a molecular mechanism of acquired resistance to combined braf-mek inhibition in extramedullary multiple myeloma with central nervous system involvement	Article	112-118	25	2020	10.1634/theoncologist.2019-0356	32043788	40
Santoro Marco	Observational study of chronic myeloid leukemia italian patients who discontinued tyrosine kinase inhibitors in clinical practice	Article	1589-1596	104	2019	10.3324/haematol.2018.205054	30819917	62
Santoro Marco	Splenomegaly impacts prognosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: A single center study	Article	95-97	11	2019	10.4081/hr.2019.8281	NOT_FOUND	19
Santoro Marco	Comparison between thrombotic risk scores in essential thrombocythemia and survival implications	Article	434-437	37	2019	10.1002/hon.2670	31465530	13
SOLIMANDO ANTONIO GIOVANNI	Gene expression comparison between the lymph node-positive and -negative reveals a peculiar immune microenvironment signature and a theranostic role for WNT targeting in pancreatic ductal adenocarcinoma: A pilot study	Article	NOT_FOUND	11	2019	10.3390/cancers11070942	NOT_FOUND	68
DESANTIS VANESSA	Autophagy: A New Mechanism of Prosurvival and Drug Resistance in Multiple Myeloma	Review	1350-1357	11	2018	10.1016/j.tranon.2018.08.014	NOT_FOUND	58
DESANTIS VANESSA	Bone marrow fibroblasts overexpress miR-27b and miR-214 in step with multiple myeloma progression, dependent on tumour cell-derived exosomes	Article	241-253	247	2019	10.1002/path.5187	30357841	77
DESANTIS VANESSA	JAM-A as a prognostic factor and new therapeutic target in multiple myeloma	Article	736-743	32	2018	10.1038/leu.2017.287	29064484	54

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

** Autocertificated

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	15.000,00	15.000,00	not permitted	0,00
1b Researchers' Contracts	130.000,00	0,00	130.000,00	28,89
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Supplies	180.850,00	0,00	180.850,00	40,19
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Subcontracts *	21.000,00	0,00	21.000,00	4,67
3d Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 IT Services and Data Bases	45.000,00	0,00	45.000,00	10,00
5 Publication Costs	17.200,00	0,00	17.200,00	3,82
6 Convegni	3.350,00	0,00	3.350,00	0,74
7 Travels	7.700,00	0,00	7.700,00	1,71
8 Overheads *	40.450,00	0,00	40.450,00	8,99
9 Coordination Costs	4.450,00	0,00	4.450,00	0,99
Total	465.000,00	15.000,00	450.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

Co-funding is required exclusively for UO2 and pertains to staff salaries, which are fully covered by the host institution. No additional sources of co-funding are reported.

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Budget Justification

1a Staff Salary	Staff salaries are required for UO2 only and is covered entirely by the institution as a form of co-funding. This ensures continuity and commitment to the project without additional burden on the Ministry.
1b Researchers' Contracts	To ensure the successful implementation of the project, two researchers will be hired for the second and third years at both UO1 and UO3. Each researcher will be responsible for data collection, analysis, and reporting tasks.
2 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a Supplies	This is the largest budget item and includes all necessary consumables, laboratory materials, and other scientific supplies essential for single cell, flow cytometry, spatial proteomic and transcriptomic characterization and experimental validation.
3b Model Costs	NA
3c Subcontracts	Requested by UO1, this cost covers outsourced single-cell -OMICS sequencing to a certified provider using Illumina NovaSeq X, ensuring high-throughput data generation with optimal quality and cost-efficiency.
3d Patient Costs	NA
4 IT Services and Data Bases	The project requires robust data management. This cost covers licenses for data collection and analysis software, access to databases, data storage, processing, and large-scale analysis of high-dimensional multi-omics data generated during the project
5 Publication Costs	Funds are allocated for open-access publication fees to ensure wide dissemination of project findings in peer-reviewed journals, particularly in years 2 and 3 when results become available.
6 Convegni	To present the project's outcomes at national conferences, registration and participation costs.
7 Travels	Travel costs include transportation and accommodation for research staff attending national meetings and site visits. This is essential for project coordination and dissemination of preliminary results
8 Overheads	Overhead costs represent institutional indirect costs (e.g., administrative support, utilities, and facility use) and are calculated based on standard rates (<10%). These costs ensure effective project management and infrastructure support.
9 Coordination Costs	UO1 only: this amount covers project coordination activities, administrative support, organization of coordination meetings, and dissemination tasks essential for ensuring timely execution and compliance with regulatory/funding agencies.

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Proposed total budget UO1 Institution: Sicilia (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	50.000,00	0,00	50.000,00	22,22
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Supplies	101.000,00	0,00	101.000,00	44,89
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Subcontracts	21.000,00	0,00	21.000,00	9,33
3d Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 IT Services and Data Bases	15.000,00	0,00	15.000,00	6,67
5 Publication Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	3,56
6 Convegni	1.500,00	0,00	1.500,00	0,67
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	1,78
8 Overheads	20.050,00	0,00	20.050,00	8,91
9 Coordination Costs	4.450,00	0,00	4.450,00	1,98
Total	225.000,00	0,00	225.000,00	100,00

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Budget Justification

1a Staff Salary	There are no costs associated with staff salaries.
1b Researchers' Contracts	A Research Scientist with a PhD in Translational Oncology or Bioinformatics will be hired for 24 months at 25.000€/Y. The contract will be fully sustained by MoH funds
2 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a Supplies	UO1 will request 101.000 € for kits and reagents for next generation flow cytometry processing, single cellRNAseq samples and wet biology assays
3b Model Costs	NA
3c Subcontracts	Sequencing of single-cell RNA-seq, CITE-seq, and TCR/BCR libraries will be outsourced to a certified service provider using the Illumina NovaSeq X platform, which ensures high-throughput data generation with optimal cost-effectiveness
3d Patient Costs	NA
4 IT Services and Data Bases	This expense covers cloud storage and computational resources necessary for the secure management, processing, and large-scale analysis of high-dimensional multi-omics data generated during the project. These services are essential to ensure data integrit
5 Publication Costs	To cover the open access publication costs UO1 will request to the MoH the total amount of 8.000 € and will respect all the rules detailed in the Call for proposals.
6 Convegni	In order to present at National and International Congresses the results of the project, the total amount of 1500 € will be requested by UO1 to the MoH, including the registration fees.
7 Travels	This budget covers travel expenses related to project meetings, scientific collaborations, and participation in national and international conferences, which are essential for the dissemination of results and the coordination among project partners.
8 Overheads	The total amount of 20.050 € will be requested by UO1 for Overhead, below the limit of 10% max for each Operative Unit.
9 Coordination Costs	This amount covers project coordination activities, administrative support, internal reporting, organization of coordination meetings, and dissemination tasks essential for ensuring timely execution and compliance with regulatory/funding agencies.

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Proposed total budget UO2 Institution: Puglia (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	15.000,00	15.000,00	not permitted	0,00
1b Researchers' Contracts	0,00	0,00	0,00	0,00
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Supplies	55.850,00	0,00	55.850,00	82,76
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	3.200,00	0,00	3.200,00	4,74
6 Convegni	600,00	0,00	600,00	0,89
7 Travels	1.700,00	0,00	1.700,00	2,52
8 Overheads	6.135,00	0,00	6.135,00	9,09
9 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	82.485,00	15.000,00	67.485,00	100,00

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Budget Justification

1a Staff Salary	Staff salaries are covered entirely by the institution as a form of co-funding. This ensures continuity and commitment to the project without additional burden on the Ministry. The amount is distributed evenly over the three years.
1b Researchers' Contracts	NA
2 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a Supplies	This is the largest budget item and includes all necessary consumables, laboratory materials, and other scientific supplies essential for spatial proteomic characterization and experimental validation.
3b Model Costs	NA
3c Subcontracts	NA
3d Patient Costs	NA
4 IT Services and Data Bases	NA
5 Publication Costs	This amount is intended to cover open access publication fees in peer-reviewed journals to ensure wide dissemination of the project¿s findings and compliance with open science principles.
6 Convegni	Funds are allocated for participation in national or international conferences to present the project's results, engage with the research community, and foster potential collaborations.
7 Travels	Travel costs are planned for project-related activities, including field visits, stakeholder meetings, or participation in collaborative workshops
8 Overheads	Overhead costs represent institutional indirect costs (e.g., administrative support, utilities, and facility use) and are calculated based on standard rates (10%). These costs ensure effective project management and infrastructure support.
9 Coordination Costs	NA

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Proposed total budget UO3 Institution: Puglia (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	80.000,00	0,00	80.000,00	50,79
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Supplies	24.000,00	0,00	24.000,00	15,24
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	30.000,00	0,00	30.000,00	19,05
5 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	3,81
6 Convegni	1.250,00	0,00	1.250,00	0,79
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	1,27
8 Overheads	14.265,00	0,00	14.265,00	9,06
9 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	157.515,00	0,00	157.515,00	100,00

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Budget Justification	
1a Staff Salary	No staff salaries are requested under this budget.
1b Researchers' Contracts	To ensure the successful implementation of the project, a researcher will be hired for the second and third years. Each researcher will be responsible for data collection, analysis, and reporting tasks.
2 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a Supplies	This includes the purchase of consumables and materials necessary for the research activities, including lab materials, small tools for flow cytometry and Spatial Transcriptomics.
3b Model Costs	NA
3c Subcontracts	NA
3d Patient Costs	NA
4 IT Services and Data Bases	The project requires robust data management. This cost covers licenses for data collection and analysis software, access to databases, secure data storage, and IT support over the three years.
5 Publication Costs	Funds are allocated for open-access publication fees to ensure wide dissemination of project findings in peer-reviewed journals, particularly in years 2 and 3 when results become available.
6 Convegni	To present the project's outcomes at national conferences, registration and participation costs.
7 Travels	Travel costs include transportation and accommodation for research staff attending national meetings and site visits. This is essential for project coordination and dissemination of preliminary results.
8 Overheads	Overhead costs represent institutional indirect costs (e.g., administrative support, utilities, and facility use) and are calculated based on standard rates (10%). These costs ensure effective project management and infrastructure support.
9 Coordination Costs	NA

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

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

Principal Investigator Data

Cognome: BOTTA
Nome: CIRINO
Genere: M
Codice fiscale: BTTCRN85M10A717F
Documento: Carta d'identità, Numero: CA95020IH
Data di nascita: 10/08/1985
Luogo di nascita: battipaglia
Provincia di nascita: SA
Indirizzo lavorativo: Via del Vespro, 129
Città: Palermo
CAP: 90127
Provincia: PA
Email: cirino.botta@gmail.com
Altra email: cirino.botta@unipa.it
Telefono: +393280369043
Qualifica: Professore Associato
Struttura: Unità Operativa di Ematologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza ¿G. D¿Alessandro¿
Istituzione: Università di Palermo / Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
Datore/ente di lavoro? Yes
Datore/ente di lavoro SSN? Yes
Nome datore/ente di lavoro non SSN:
Nome istituzione SSN: AOUP "P. Giaccone" di Palermo
Tipo contratto: Convenzionato Università non distaccato presso IRCCS/Ente SSN (no contratto)

Con l'invio della presente proposta si dichiara che la stessa o parti significative di essa non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici o privati e che di conseguenza vi è assenza del c.d. doppio finanziamento ai sensi dell'art. 9 del Regolamento (UE) 2021/241, ossia che non ci sia una duplicazione del finanziamento degli stessi costi da parte di altri programmi dell'Unione, nonché con risorse ordinarie da Bilancio statale.

By submitting this proposal, I declare that no significant part or parts of it are recipient of any other public or private funding and that consequently there isn't any so-called double financing pursuant to art. 9 of Regulation (EU) 2021/241, i.e. that there is no duplication in the financing of the same costs by other Euopean Union programs or any other ordinary resources from the State budget.

Ministero della Salute

Ex-Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024
esercizio finanziario anni 2022-2024 - Progetto Completo

Project title:
IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy

Project duration (months): 36

Project Code: GR-2024-12377752

Principal Investigator: BOTTA CIRINO

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

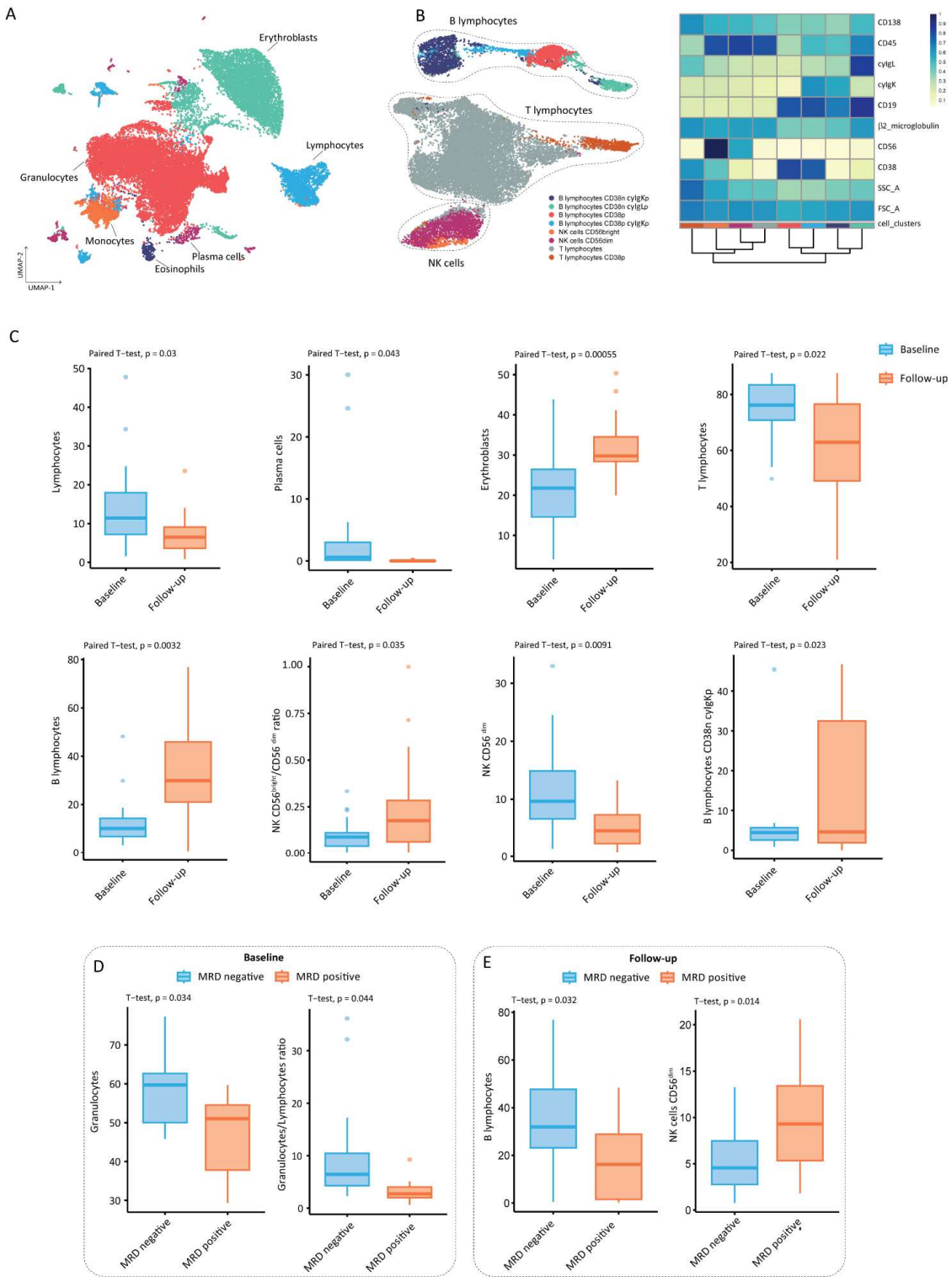
Applicant Institution: Sicilia

Project Acronym: IMPULSE-MM

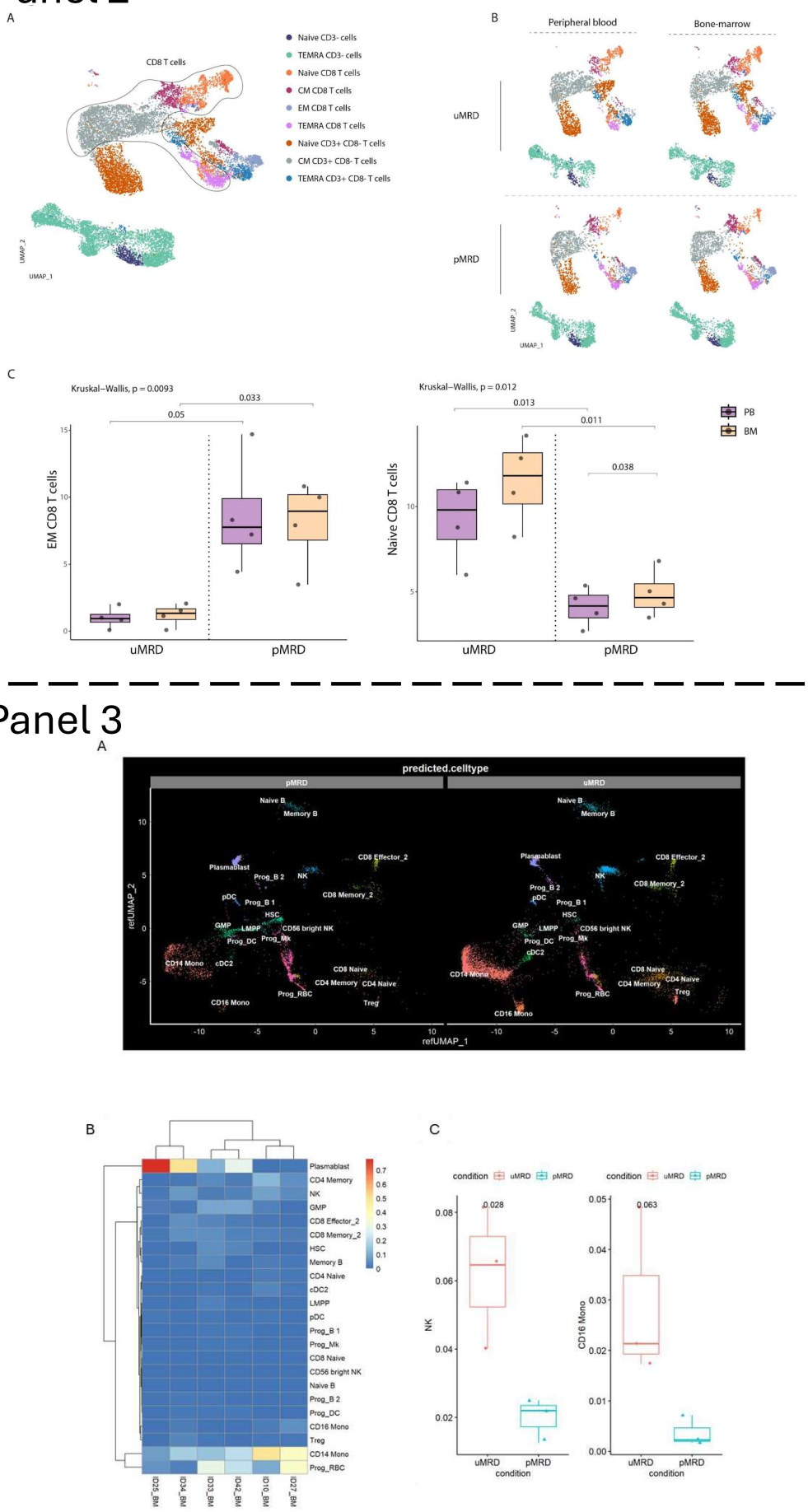
Project Type: Young Researcher (under 40 years)/Giovani Ricercatori (meno

Project validation result

Panel 1

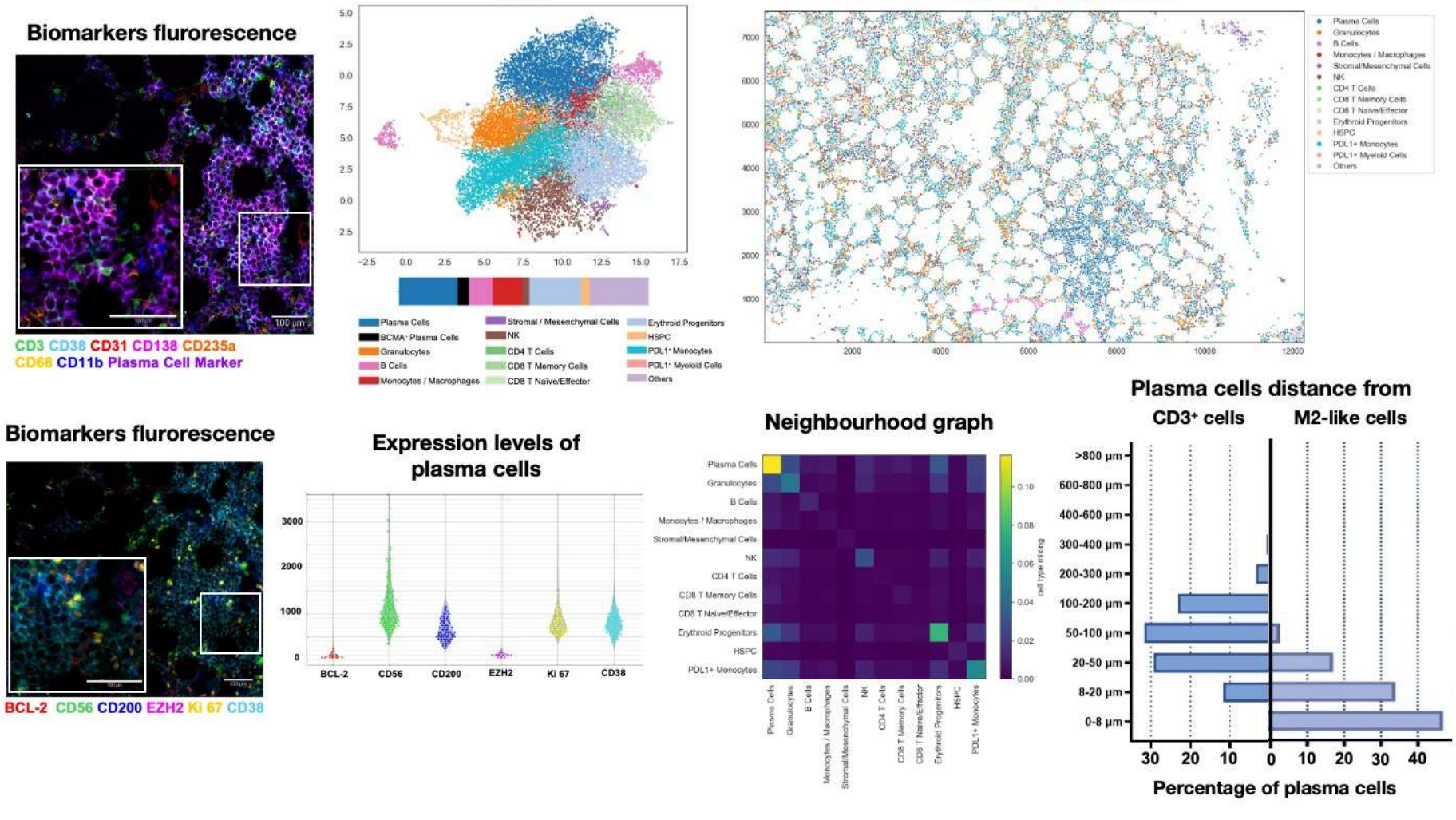


Panel 2

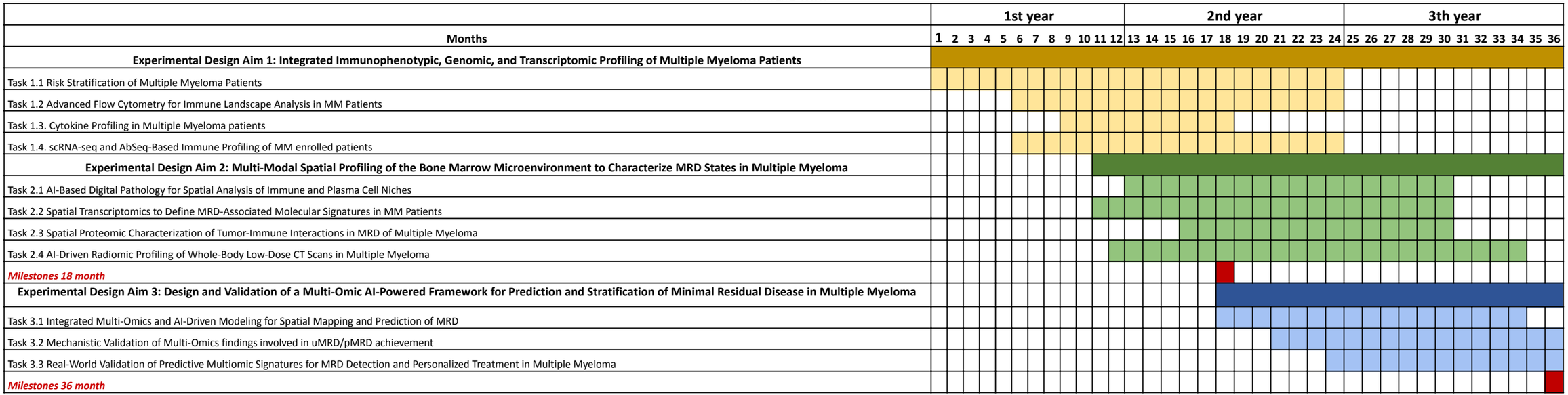


Panel 3

Panel 4



IMPULSE-MM


1st year
2nd year
3th year
Months
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
Experimental Design Aim 1: Integrated Immunophenotypic, Genomic, and Transcriptomic Profiling of Multiple Myeloma Patients
Task 1.1 Risk Stratification of Multiple Myeloma Patients
Task 1.2 Advanced Flow Cytometry for Immune Landscape Analysis in MM Patients
Task 1.3. Cytokine Profiling in Multiple Myeloma patients
Task 1.4. scRNA-seq and AbSeq-Based Immune Profiling of MM enrolled patients
Experimental Design Aim 2: Multi-Modal Spatial Profiling of the Bone Marrow Microenvironment to Characterize MRD States in Multiple Myeloma
Task 2.1 AI-Based Digital Pathology for Spatial Analysis of Immune and Plasma Cell Niches
Task 2.2 Spatial Transcriptomics to Define MRD-Associated Molecular Signatures in MM Patients
Task 2.3 Spatial Proteomic Characterization of Tumor-Immune Interactions in MRD of Multiple Myeloma
Task 2.4 AI-Driven Radiomic Profiling of Whole-Body Low-Dose CT Scans in Multiple Myeloma
Milestones 18 month
Experimental Design Aim 3: Design and Validation of a Multi-Omic AI-Powered Framework for Prediction and Stratification of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma
Task 3.1 Integrated Multi-Omics and AI-Driven Modeling for Spatial Mapping and Prediction of MRD
Task 3.2 Mechanistic Validation of Multi-Omics findings involved in uMRD/pMRD achievement
Task 3.3 Real-World Validation of Predictive Multiomic Signatures for MRD Detection and Personalized Treatment in Multiple Myeloma
Milestones 36 month

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca* **BANDO FINALIZZATA 2024**	***Titolo progetto:*** IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	***Destinatario Istituzionale:*** REGIONE SICILIANA

DATI DEL PRINCIPAL INVESTIGATORE E DEI RESPONSABILI DELLE UNITA' OPERATIVE

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Nome	Cognome	Data di nascita	Codice Fiscale
Cirino	Botta	10/08/1985	BTTCRN85M10A717F

RIFERIMENTI PROFESSIONALI

Datore di Lavoro	AOUP "P. Giaccone"
Sede Datore di lavoro	Via del Vespro, 129, Palermo
Posizione presso Datore di Lavoro	personale universitario che opera in regime esclusivo di convenzione Università/ Ente SSN per un orario settimanale non inferiore a 16 ore/settimana
Istituzione SSN	Azienda Ospedaliera Universitaria
Posizione Contrattuale nel SSN	Di ruolo
Tipo Contratto nel SSN	Professore Universitario con contratto art.6 comma 11 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore
Indirizzo lavoro	Via del Vespro, 129, Palermo
Sede di svolgimento del Progetto	AOUP "P. Giaccone" di Palermo; UOC Ematologia 18.01

Telefono	Fax	E-mail	Cellulare
0916554519		cirino.botta@policlinico.pa.it	3280369043

CO-PI

Nome	Cognome	Data di nascita	Codice Fiscale
Marco	Santoro	04/02/1987	SNTMRC87B04G273R

RIFERIMENTI PROFESSIONALI

Datore di Lavoro	AOUP "P. Giaccone"
Sede Datore di lavoro	Via del Vespro, 129, Palermo
Posizione presso Datore di Lavoro	Dirigente Medico
Istituzione SSN	Azienda Ospedaliera Universitaria
Posizione Contrattuale nel SSN	Di Ruolo
Tipo Contratto nel SSN	Lavoro Subordinato a Tempo indeterminato FULL TIME
Indirizzo lavoro	Via del Vespro, 129, Palermo
Sede di svolgimento del Progetto	AOUP "P. Giaccone" di Palermo; UOC Ematologia 18.01

Telefono	Fax	E-mail	Cellulare
0916554519		marco.santoro1@policlinico.pa.it	3338963096

Ministero della Salute *Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità* **BANDO FINALIZZATA 2024**	***Titolo progetto:*** IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	***Destinatario Istituzionale:*** REGIONE SICILIANA

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 legale del responsabile del benessere animale sulla sperimentazione animale? (SI/NO) NO

Ministero della Salute *Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità* **BANDO FINALIZZATA 2024**	**Titolo progetto:** IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	**Destinatario Istituzionale:** REGIONE SICILIANA

COMITATO ETICO

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

(Se **SI** specificare)

Titolo Progetto sottomesso al Comitato etico	IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Comitato Etico di riferimento principale	CEL Palermo 1
Data parere del Comitato Etico Principale	11/05/2026
Eventuale Comitato Etico Locale di riferimento	
Eventuale Data parere del Comitato Etico Locale di riferimento	
Parere Comitato Etico	Progetto approvato: (●) senza modifiche ( ) con modifiche
Nominativo del responsabile presentazione progetto al Comitato Etico	Cirino Botta
Istituzione di Appartenenza del responsabile presentazione progetto al Comitato Etico	AOUP "P. Giaccone" di Palermo
Data ed estremi identificativi della richiesta al CE	verbale n. 11 del 11/05/2026

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

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca* **BANDO FINALIZZATA 2024**	Titolo progetto: IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	***Destinatario Istituzionale:*** REGIONE SICILIANA

UNITA' OPERATIVE

U.O.1-Istituzione	AOUP "P. Giaccone" di Palermo
Unità operativa	UO1
Responsabile U.O. del progetto	Cirino Botta
Datore di Lavoro	AOUP "P. GIaccone"
Sede lavoro	Via Del Vespro, 129
Posizione presso Datore di Lavoro	Professore Associato con funzioni assistenziali equiparato a Dirigente medico
Istituzione SSN	Azienda Ospedaliera Universitaria
Posizione Contrattuale nel SSN	Convenzionato
Tipo Contratto nel SSN	Professore Universitario con contratto art.6 comma 11 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore
U.O.C SSN dove sarà svolto il progetto	Ematologia 18.01
Indirizzo lavoro	Via del Vespro, 129; 90127 Palermo
Sede disvolgimento del Progetto	AOUP "P. GIaccone
Indirizzo lavoro	Via del Vespro, 129; 90127 Palerm

Telefono	Fax	E-mail
0916554519		cirino.botta@policlinico.pa.it

U.O.2-Istituzione	Università di Bari
Unità operativa	UO2
Responsabile U.O. del progetto	Vanessa De Santis
Datore di Lavoro	Università degli Studi di Bari
Sede lavoro	Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica (DiMePre J)
Posizione presso Datore di Lavoro	Ricercatore Universitario a tempo determinato, tipologia B (RTD b), SSD BIOS/11A FARMACOLOGIA ai sensi della Legge 240/2010 art. 24 comma 5
Istituzione SSN	N/A
Posizione Contrattuale nel SSN	Nessuna posizione nel SSN
Tipo Contratto nel SSN	Nessun Contratto nel SSN
U.O.C SSN dove sarà svolto il progetto	N/A
Indirizzo lavoro	Laboratorio di Farmacologia cellulare, molecolare e organi isolati

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca* **BANDO FINALIZZATA 2024**	Titolo progetto: IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	***Destinatario Istituzionale:*** REGIONE SICILIANA

Sede di svolgimento del Progetto	
Indirizzo lavoro	Azienda Ospedaliero Consorziale Universitaria Policlinico di Bari, P.zza Giulio Cesare 11, 70124 Bari

Telefono	Fax	E-mail
+39 3274397352		vanessa.desantis@uniba.it

U.O.3-Istituzione	AOUP di Bari
Unità operativa	UO3
Responsabile U.O. del progetto	Antonio Solimando
Datore di Lavoro	Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari
Sede lavoro	U.O.C. di Medicina Interna Universitaria Guido Baccelli
Posizione presso Datore di Lavoro	Professore associato in convenzione come Dirigente Medico
Istituzione SSN	Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari
Posizione Contrattuale nel SSN	Di ruolo
Tipo Contratto nel SSN	Professore Universitario con contratto art.6 comma 11 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore
U.O.C SSN dove sarà svolto il progetto	U.O.C. di Medicina Interna Universitaria Guido Baccelli
Indirizzo lavoro	Piazza G. cesare 1, Bari
Sede di svolgimento del Progetto	U.O.C. di Medicina Interna Universitaria Guido Baccelli
Indirizzo lavoro	Piazza G. cesare 1, Bari

Telefono	Fax	E-mail
3755660900		antonio.solimando@uniba.it

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca* **BANDO FINALIZZATA 2024**	Titolo progetto: IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	***Destinatario Istituzionale:*** REGIONE SICILIANA

DICHIARAZIONE DEL RAPPRESENTANTE LEGALE SULLA POSIZIONE LAVORATIVA DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR

Il/La sottoscritto/a GIACOMO SCALZO nato/a a PALERMO il 24/02/1961 in ossequio agli adempimenti di cui al Bando Ricerca Finalizzata 2024, in qualità di Rappresentante legale del Destinatario Istituzionale REGIONE SICILIANA ASSESSORATO SALUTE DASOE 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: Cirino Botta
- Il PI svolge la propria attività lavorativa presso: UOC "Ematologia" 18.10

con la qualifica di: Professore Universitario con contratto art.6 comma 11 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore

- Il PI svolgerà il progetto presso la seguente struttura del SSN afferente a questo

Destinatario Istituzionale: AOUP "P.Giaccone" di palermo

Unità operativa dove sarà svolta la ricerca: Ematologia 18.01

Indirizzo dell'unità operativa: Via del Vespro 129,Edificio 21, 90127, Palermo

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 dell'accordo regolativo del rapporto sottoscritto il tra il Destinatario Istituzionale/Struttura SSN e il/la della durata di mesi:

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

Firma del rappresentante legale del destinatario istituzionale

ANGELO FORESTA Firmato digitalmente da ANGELO FORESTA Data: 2026.05.26 09:28:38 +02'00'

DIRIGENTE GIACOMO SCALZO REGIONE SICILIANA 26.05.2026 18:51:46 GMT+01:00

BUDGET SINTETICO – FINANZIAMENTO A CARICO DEL MOH

VOCI DI SPESA	RIPARTIZIONE FINANZIAMENTO
1. Personale a Contratto (Personell-Researcher Contracts)	130000
2. Attrezzature (Leasing-Affitto) (Equipment)	0
3. Consumi (Consumables)	201850
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Bases)	45000
5. Pubblicazioni (Publication Costs)	17200
6. Convegni	3350
7. Missioni (Travels)	7700
8. Spese Generali (Overheads)	40450
9. Spese di Coordinamento (Coordination Costs)	4450
TOTALE	450000

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca* **BANDO FINALIZZATA 2024**	Titolo progetto: IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	***Destinatario Istituzionale:*** REGIONE SICILIANA

BUDGET ANALITICO TOTALE

COSTI	BUDGET TOTALE	COFINANZIAMENTI [1]	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	15000	15000	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
1b. PERSONELL - Researchers Contracts	130000	0	130000	50000	0	80000
2. Equipment (Leasing-Rent)	0	0	0	0	0	0
3a. CONSUMABLES-Supplies	180850	0	180850	101000	55850	24000
3b. CONSUMABLES Model Costs	0	0	0	0	0	0
3c. CONSUMABLES Subcontracts	21000	0	21000	21000	0	0
3d. CONSUMABLES Patient costs	0	0	0	0	0	0
4. IT Services and Data Bases	45000	0	45000	15000	0	30000
5. Publication Costs	17200	0	17200	8000	3200	6000
6. Convegni [2]	3350	0	3350	1500	600	1250
7. Travels [3]	7700	0	7700	4000	1700	2000
8. Overheads	40450	0	40450	20050	6135	14265
9. Coordination Costs [4]	4450	0	4450	4450	NOT PERMITTED	NOT PERMITTED
Total	465000	15000	450000	225000	67485	157515

Co-Funding Contributor/s [1]

Staff salaries are covered entirely by the institution (University of Bari) as a form of co funding. This ensures continuity and commitment to the project without additional burden on the Ministry. The amount is distributed evenly over the three years.

[1] Report the Co-Funding Contributor/s

[2] sono considerate eleggibili sui fondi ministeriali solo le spese di iscrizione a convegni, conformi a quanto indicato al punto 1.4 della sezione A del bando ricerca finalizzata 2024.

[3] 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 1.4 della sezione A del bando ricerca finalizzata 2024.

[4] 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.

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca* **BANDO FINALIZZATA 2024**	Titolo progetto: IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	***Destinatario Istituzionale:*** REGIONE SICILIANA

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO - UO1- Istituzione Sicilia

1b. Researchers Contracts: Expertise: A Research Scientist with a PhD in Translational Oncology or Bioinformatics will be hired for 24 months at 25.000€/Y. The contract will be fully sustained by MoH funds
2. Equipment (Leasing-Rent): NA
3a. Supplies: UO1 will request 101.000 € for kits and reagents for next generation flow cytometry processing, single cellRNAseq samples and wet biology assays
3b. Model Costs: NA
3c. Subcontracts: Sequencing of single cell RNA seq, CITE seq, and TCR/BCR libraries will be outsourced to a certified service provider using the Illumina NovaSeq X platform, which ensures high throughput data generation with optimal cost effectiveness
3d. Patient costs: NA
4. IT Services and Data Bases: This expense covers cloud storage and computational resources necessary for the secure management, processing, and large scale analysis of high dimensional multi omics data generated during the project. These services are essential to ensure data integrity
5. Publication Costs: To cover the open access publication costs UO1 will request to the MoH the total amount of 8.000 € and will respect all the rules detailed in the Call for proposals
6. Convegni [(2)]: In order to present at National and International Congresses the results of the project, the total amount of 1500 € will be requested by UO1 to the MoH, including the registration fees.
7. Travels [(3)]: This budget covers travel expenses related to project meetings, scientific collaborations, and participation in national and international conferences, which are essential for the dissemination of results and the coordination among project partners.
8. Overheads: The total amount of 20.050 € will be requested by UO1 for Overhead, below the limit of 10% max for each Operative Unit.
9. Coordination Costs [(4)]: This amount covers project coordination activities, administrative support, internal reporting, organization of coordination meetings, and dissemination tasks essential for ensuring timely execution and compliance with regulatory/funding agencies.

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca* **BANDO FINALIZZATA 2024**	Titolo progetto: IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	***Destinatario Istituzionale:*** REGIONE SICILIANA

Puglia

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO – UO2- Istituzione:

1b. Researchers Contracts: Expertise: NA
2. Equipment (Leasing-Rent): NA
3a. Supplies: This is the largest budget item and includes all necessary consumables, laboratory materials, and other scientific supplies essential for spatial proteomic characterization and experimental validation.
3b. Model Costs: NA
3c. Subcontracts: NA
3d. Patient costs: NA
4. IT Services and Data Bases: NA
5. Publication Costs: This amount is intended to cover open access publication fees in peer reviewed journals to ensure wide dissemination of the project's findings and compliance with open science principles.
6. Convegni [(2)]: Funds are allocated for participation in national or international conferences to present the project's results, engage with the research community, and foster potential collaborations.
7. Travels[(3)]: Travel costs are planned for project related activities, including field visits, stakeholder meetings, or participation in collaborative workshops
8. Overheads: Overhead costs represent institutional indirect costs (e.g., administrative support, utilities, and facility use) and are calculated based on standard rates (10%). These costs ensure effective project management and infrastructure support.
9. Coordination Costs[(4)]: NON PERMITTED

Ministero della Salute *Direzione generale della ricerca* **BANDO FINALIZZATA 2024**	Titolo progetto: IMunological and tumor based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immuotherapy
Codice progetto: GR 2024 12377752	***Destinatario Istituzionale:*** REGIONE SICILIANA

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO – UO3 Istituzione: Puglia

1b. Researchers Contracts: Expertise: To ensure the successful implementation of the project, a researcher will be hired for the second and third years. Each researcher will be responsible for data collection, analysis, and reporting tasks.
2. Equipment (Leasing-Rent): NA
3a. Supplies: This includes the purchase of consumables and materials necessary for the research activities, including lab materials, small tools for flow cytometry and Spatial Transcriptomics.
3b. Model Costs: NA
3c. Subcontracts: NA
3d. Patient costs: NA
4. IT Services and Data Bases: The project requires robust data management. This cost covers licenses for data collection and analysis software, access to databases, secure data storage, and IT support over the three years.
5. Publication Costs: Funds are allocated for open access publication fees to ensure wide dissemination of project findings in peerreviewed journals, particularly in years 2 and 3 when results become available.
6. Convegni[2]: To present the project's outcomes at national conferences, registration and participation costs
7. Travels[3]: Travel costs include transportation and accommodation for research staff attending national meetings and site visits. This is essential for project coordination and dissemination of preliminary results
8. Overheads: Overhead costs represent institutional indirect costs (e.g., administrative support, utilities, and facility use) and are calculated based on standard rates (10%). These costs ensure effective project management and infrastructure support.
9. Coordination Costs[4]: NON PERMITTED

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Comitato Etico Locale Palermo 1

Verbale N°11 Seduta del 11.05.2026

Il giorno 11 Maggio 2026, si è riunito il Comitato Etico Locale Palermo 1 dell'A.O.U.P. di Palermo, istituito con deliberazione n. 1017 del 19.07.2023 dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo
Sono presenti:
Prof. M. Mezzatesta – in qualita' di clinico – Presidente
Prof.ssa Carla Cannizzaro – in qualita' di farmacologo – Vice Presidente
Prof. G. Badalamenti - in qualità di clinico – componente
Dott. Antonio Lupo - in qualità di clinico – componente
Prof.ssa A. Argo – in qualità di medico legale - componente
Dott. Pietro Giovanni Cimino – Esperto in Ortobiologia e Medicina Rigenerativa
Prof. E. Grassedonio - esperto clinico nel settore delle procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive – componente
Ing. A. D'Aquila – in qualità di esperto in dispositivi medici – componente
Dott.ssa Grazia Seidita - esperta in Privacy- componente
Dott. M. Noto - in qualità di rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione – componente
Dott. A. Pasquale – in qualità di farmacista ospedaliero – componente
terapeutiche, invasive e semi invasive – componente
Dott. F. La Placa - in qualità di rappresentante delle associazioni di pazienti o di cittadini impegnati sui temi della salute – componente
Dott. G. Montalbano – in qualità di pediatra componente esterno – componente

Assenti giustificati:
Prof. C. Costantino – in qualità di biostatistico – componente
Prof. M. Barbagallo - in qualità di clinico – componente
Dott. L. Galvano in qualita' di medico di medicina generale territoriale – componente
Dott. L. Sesta – in qualità di esperto di bioetica
Dott. P. Russo – esperto in nutrizione
Ing. M. P. Scozzaro – in qualità di ingegnere clinico - componente
Prof. G. Stassi – esperto in genetica - componente

Segreteria Tecnica Scientifica: Responsabile STS Grazia Scalici – Collaboratori: Anna Maria Leto - Gaetana Saletta –

I componenti del Comitato dichiarano di astenersi dal pronunciarsi in merito a quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto.

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Comitato Etico Locale Palermo 1

Verbale N°11 Seduta del 11.05.2026

OMISSIS
STUDI

12. STRATEGIE IMMUNOLOGICHE E BASATE SUL TUMORE PER PREDIRE UNA MALATTIA RESIDUA MINIMA NON RILEVABILE NEI PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO IN TRATTAMENTO CON IMMUNOTERAPIA - IMPULSE-MM - Progetto GR-2024-12377752

Sperimentatore: Dott. Cirino Botta
Centro: UOC di Ematologia

Il CEL Palermo 1 esamina la sottoelencata documentazione ed approva all'unanimità:
- Richiesta parere studio;
- Dichiarazione di conflitto di interesse;
- Dichiarazione di responsabilità, nulla osta e fattibilità locale;
- Dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio;
- Sinossi;
- Informativa e consenso;
- CV del PI Dott. Cirino Botta;
- Progetto Finalizzato 2024 GR-2024-12377752
- Dichiarazione PI impossibilità di acquisire il consenso

Si precisa che gli esami che non rientrano nella normale pratica clinica dovranno gravare sui propri fondi di ricerca.

Si ricorda che il P.I. dovrà comunicare:
- al responsabile di struttura l'inizio dello studio
- al Comitato Etico Locale data inizio studio e/o arruolamento, di fine studio e/o arruolamento, data di conclusione dello studio e fornire un rapporto annuale sullo stato di avanzamento dello studio.

Il Presidente del Comitato Etico Locale Palermo 1
Prof. M. Mezzatesta



Presidenza del Consiglio dei Ministri

-Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica -

CUP ASSEGNATO AL PROGETTO	*I73C24000690001*
--DESCRIZIONE DEL PROGETTO--	
Localizzazione	Comune di PALERMO (PA)
Descrizione sintetica del progetto	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE*VIA DEL VESPRO 129*STRATEGIE IMMUNOLOGICHE E TUMOR-BASED PER LA PREVISIONE DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA NON RILEVABILE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO SOTTOPOSTI A IMMUNOTERAPIA
Anno di decisione	2024
Descrizione intervento	STRATEGIE IMMUNOLOGICHE E TUMOR-BASED PER LA PREVISIONE DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA NON RILEVABILE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO SOTTOPOSTI A IMMUNOTERAPIA
Strumento di programmazione	ALTRO
Descrizione del tipo di strumento di programmazione	Bando Ricerca Finalizzata 2024
Legge Obiettivo	N
Codifica Locale	GR-2024-12377752-BOTTA
Indirizzo o Area di riferimento (solo se diverso da U.O.)	VIA DEL VESPRO 129
Data Chiusura Prevista	31/12/2030
Ente	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO PAOLO GIACCONE
Denominazione del progetto	IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Mult
--CARATTERISTICHE DEL CUP--	
Cumulativo	No
Provvisorio	No
Tipologia relativa allo stato Master (Nomale: non è Master né è associato ad alcun Master, Master: progetto Master, Collegato: progetto associato ad un Master)	Master
Ragioni del collegamento	PARTNER DI PROGETTO
Stato	Attivo
Cup Lavori Collegati	
--ANAGRAFICA DEL SOGGETTO--	
Soggetto Richiedente	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"
Concentratore	N
Soggetto Titolare	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE"
Categoria Soggetto Titolare	ENTI PRODUTTORI DI SERVIZI SANITARI
Unità Organizzativa	UOS DI STAFF INTERNAZIONALIZZAZIONE E RICERCA SANITARIA

--CLASSIFICAZIONE DEL PROGETTO--	
Natura	ACQUISTO O REALIZZAZIONE DI SERVIZI
Tipologia	PROGETTI DI RICERCA
Settore	RICERCA SVILUPPO TECNOLOGICO ED INNOVAZIONE
Sottosettore	PROGETTI DI RICERCA PRESSO UNIVERSITA' E ISTITUTI DI RICERCA
Categoria	PROTEZIONE E PROMOZIONE DELLA SALUTE UMANA
--DATI FINANZIARI DEL PROGETTO--	
Partenariato Pubblico-Privato e Forme Speciali Di Partenariato	NO
Tipologia Operazione	NO
Costo totale del progetto (in euro)	225.000,00
Importo in lettere in euro	duecentoventicinquemila
Tipologia copertura finanziaria	STATALE
Importo del finanziamento pubblico richiesto/assegnato (in euro)	225.000,00
Importo in lettere in euro	duecentoventicinquemila
--ALTRI DATI--	
Data generazione completo	16/04/2026
Data ultima modifica SSC	05/05/2026
--Informazioni relative ai CUP attivi o chiusi collegati tramite Master--	
N. dei CUP collegati (compreso il CUP Master)	3
Costo programmato del complesso dei CUP collegati (compreso il CUP Master) (in euro)	450.000,00
Importo del finanziamento pubblico del complesso dei CUP collegati (compreso il CUP Master) (in euro)	450.000,00

--INDICATORI--

Codice indicatore	Descrizione	Tipologia indicatore
00	da assegnare	FISICO

CUP ASSEGNATO AL PROGETTO	*B93C24002430001*
--DESCRIZIONE DEL PROGETTO--	
Localizzazione	Comune di BARI (BA)
Descrizione sintetica del progetto	A.O.U.C. POLICLINICO DI BARI*VIA GIULIO CESARE, 11 - 70124 BARI*STRATEGIE IMMUNOLOGICHE E TUMOR-BASED PER LA PREVISIONE DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA NON RILEVABILE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO SOTTOPOSTI A IMMUNOTERAPIA
Anno di decisione	2024
Descrizione intervento	STRATEGIE IMMUNOLOGICHE E TUMOR-BASED PER LA PREVISIONE DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA NON RILEVABILE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO SOTTOPOSTI A IMMUNOTERAPIA
Strumento di programmazione	ALTRO
Descrizione del tipo di strumento di programmazione	BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024
Legge Obiettivo	N
Codifica Locale	GR-2024-12377752-BOTTA
Indirizzo o Area di riferimento (solo se diverso da U.O.)	VIA GIULIO CESARE, 11 - 70124 BARI
Data Chiusura Prevista	31/12/2030
Ente	A.O.U.C. POLICLINICO DI BARI
Denominazione del progetto	IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Mul
--CARATTERISTICHE DEL CUP--	
Cumulativo	No
Provvisorio	No
Tipologia relativa allo stato Master (Nomale: non è Master né è associato ad alcun Master, Master: progetto Master, Collegato: progetto associato ad un Master)	Collegato
Cup Master	I73C24000690001
Ragioni del collegamento	PARTNER DI PROGETTO
Stato	Attivo
Cup Lavori Collegati	
--ANAGRAFICA DEL SOGGETTO--	
Soggetto Richiedente	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI
Concentratore	N
Soggetto Titolare	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI
Categoria Soggetto Titolare	ENTI PRODUTTORI DI SERVIZI SANITARI
Unità Organizzativa	U.O. AFFARI GENERALI

--CLASSIFICAZIONE DEL PROGETTO--	
Natura	ACQUISTO O REALIZZAZIONE DI SERVIZI
Tipologia	PROGETTI DI RICERCA
Settore	RICERCA SVILUPPO TECNOLOGICO ED INNOVAZIONE
Sottosettore	PROGETTI DI RICERCA PRESSO UNIVERSITA' E ISTITUTI DI RICERCA
Categoria	PROTEZIONE E PROMOZIONE DELLA SALUTE UMANA
--DATI FINANZIARI DEL PROGETTO--	
Partenariato Pubblico-Privato e Forme Speciali Di Partenariato	NO
Tipologia Operazione	NO
Costo totale del progetto (in euro)	157.515,00
Importo in lettere in euro	centocinquantasettemilacinquecentoquindici
Tipologia copertura finanziaria	STATALE
Importo del finanziamento pubblico richiesto/assegnato (in euro)	157.515,00
Importo in lettere in euro	centocinquantasettemilacinquecentoquindici
--ALTRI DATI--	
Data generazione completo	21/04/2026
Data ultima modifica utente	05/05/2026
--Informazioni relative ai CUP attivi o chiusi collegati tramite Master--	
N. dei CUP collegati (compreso il CUP Master)	3
Costo programmato del complesso dei CUP collegati (compreso il CUP Master) (in euro)	450.000,00
Importo del finanziamento pubblico del complesso dei CUP collegati (compreso il CUP Master) (in euro)	450.000,00

--INDICATORI--		
Codice indicatore	**Descrizione**	**Tipologia indicatore**
00	da assegnare	FISICO

CUP ASSEGNATO AL PROGETTO	*H93C24001000001*
--DESCRIZIONE DEL PROGETTO--	
Localizzazione	Comune di BARI (BA)
Descrizione sintetica del progetto	UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI ALDO MORO DIMEPREJ*PIAZZA GIULIO CESARE 11*STRATEGIE IMMUNOLOGICHE E TUMOR-BASED PER LA PREVISIONE DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA NON RILEVABILE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO SOTTOPOSTI A IMMUNOTERAPIA
Anno di decisione	2024
Descrizione intervento	STRATEGIE IMMUNOLOGICHE E TUMOR-BASED PER LA PREVISIONE DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA NON RILEVABILE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO SOTTOPOSTI A IMMUNOTERAPIA
Strumento di programmazione	ALTRO
Descrizione del tipo di strumento di programmazione	Bando Ricerca Finalizzata 2024
Legge Obiettivo	N
Indirizzo o Area di riferimento (solo se diverso da U.O.)	PIAZZA GIULIO CESARE 11
Data Chiusura Prevista	31/12/2030
Ente	UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI ALDO MORO DIMEPREJ
Denominazione del progetto	IMUNOLOGICAL AND TUMOR-BASED STRATEGIES FOR PREDICTING UNDETECTABLE MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN MULT
--CARATTERISTICHE DEL CUP--	
Cumulativo	No
Provvisorio	No
Tipologia relativa allo stato Master (Nomale: non è Master né è associato ad alcun Master, Master: progetto Master, Collegato: progetto associato ad un Master)	Collegato
Cup Master	I73C24000690001
Ragioni del collegamento	PARTNER DI PROGETTO
Stato	Attivo
--ANAGRAFICA DEL SOGGETTO--	
Soggetto Richiedente	UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI
Concentratore	N
Soggetto Titolare	UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI
Categoria Soggetto Titolare	UNIVERSITA' ED ALTRI ENTI DI ISTRUZIONE
Unità Organizzativa	DIPARTIMENTO "MEDICINA DI PRECISIONE E RIGENERATIVA E AREA JONICA" - (DIMEPRE-J)
--CLASSIFICAZIONE DEL PROGETTO--	

Natura	ACQUISTO O REALIZZAZIONE DI SERVIZI
Tipologia	PROGETTI DI RICERCA
Settore	RICERCA SVILUPPO TECNOLOGICO ED INNOVAZIONE
Sottosettore	PROGETTI DI RICERCA PRESSO UNIVERSITA' E ISTITUTI DI RICERCA
Categoria	PROTEZIONE E PROMOZIONE DELLA SALUTE UMANA
--DATI FINANZIARI DEL PROGETTO--	
Partenariato Pubblico-Privato e Forme Speciali Di Partenariato	NO
Tipologia Operazione	NO
Costo totale del progetto (in euro)	67.485,00
Importo in lettere in euro	sessantasettemilaquattrocentoottantacinque
Tipologia copertura finanziaria	STATALE
Importo del finanziamento pubblico richiesto/assegnato (in euro)	67.485,00
Importo in lettere in euro	sessantasettemilaquattrocentoottantacinque
--ALTRI DATI--	
Data generazione completo	21/04/2026

--INDICATORI--		
Codice indicatore	**Descrizione**	**Tipologia indicatore**
00	da assegnare	FISICO

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico
Servizio 3 "Progetti, Ricerca, Innovazione, Internazionalizzazione"

Prot. n. 0016967 Palermo, 27.05.2026

Oggetto: Progetto GR-2024-12377752 IMunological and tumor-based strategies for Predicting UndetectabLe minimal residual diseaSE in Multiple Myeloma patients receiving immunotherapy. Dati del Nominativo del rappresentante legale

Al Ministero della Salute
Dipartimento della Prevenzione, della Ricerca e delle Emergenze Sanitarie
Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanita
Ufficio IV

Con riferimento al Progetto di cui in oggetto e a quanto richiesto con la nota 0001096-01/04/2026 da codesto Ministero della Salute, si comunicano i dati del sottoscritto quale Rappresentante Legale di questo Destinatario Istituzionale Regione Siciliana – Assessorato della Salute – Dirigente Generale del Dipartimento Regionale per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico:

Giacomo Scalzo

Nato a Palermo il 24 febbraio 1961

C. F. SCLGCM61B24G273P

Il Dirigente Generale
Dr. Giacomo Scalzo

DIRIGENTE
GIACOMO SCALZO
REGIONE
SICILIANA
26.05.2026
18:53:32
GMT+01:00