

Ministero della Salute
DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE N. 4146 del 21/10/2026 - Allegato Utente 1 (A01)DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE DELLA RICERCA E DELLE EMERGENZE SANITARIE
DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ
Ufficio 3

Convenzione tra il Ministero della salute, il destinatario istituzionale **Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico** e, per presa visione, il Principal Investigator della ricerca **FELICE CINQUE**, 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 - **Starting Grant (SG)** - **“Theory-enhancing”**

Convenzione progetto SG-2024-12380829

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. 52 dell'18 luglio 2025, registrato alla Corte dei conti in data il 1° settembre 2025, n.1264, con il quale è stato conferito al dott. Luca Padua l'incarico di

direzione dell'Ufficio 3 - Rete IRCCS e ricerca corrente 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 6 maggio 2026, al n. 310, con il quale sono state allocate le risorse finanziarie, tra l'altro del capitolo di spesa 3398, piano gestionale 1 e ai residui passivi perenti, limitatamente agli importi destinati agli IRCCS al Direttore dell'Ufficio 3 della Ricerca e dell'innovazione in sanità, dott. Luca Padua;

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 collocati 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 **SG-2024-12380829** denominato "***The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study***" - Destinatario istituzionale - **Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico** – utilmente collocato nella specifica graduatoria "**Starting Grant (SG)**" ed al quale è stato attribuito un finanziamento complessivo di **€150.000,00 (centocinquantamila/00)**.

TANTO PREMESSO SI STIPULA E CONVIENE QUANTO SEGUE
TRA

Il Ministero della salute, rappresentato dal dott. Luca Padua – Direttore dell'Ufficio 3 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità;

E

Il Destinatario istituzionale **Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico** (nel prosieguo denominato *Destinatario istituzionale*) rappresentato da **Prof. Fabio Blandini**;

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, SG-2024-12380829 dal titolo “The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study” 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 FELICE CINQUE, codice fiscale CNQFLC94A20H501G

Articolo 3

1. Il finanziamento complessivo è pari a **€150.000,00 (centocinquantamila/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: C43C26000250001 ;
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 3.
6. La scheda del piano finanziario è vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni a giustificazione di tali costi. Il Destinatario Istituzionale si impegna a rispettare le quote percentuali previste dal bando per le varie voci di costo che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate 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 rappresentante 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 60.000,00 (sessantamila/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 60.000,00 (sessantamila/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 30.000,00 (trentamila/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 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. Luca Padua

Direttore dell'Ufficio 3

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità



LUCA
PADUA
08.10.2026
11:45:20
GMT+02:00

per il Destinatario Istituzionale

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Prof. Fabio Blandini

Codice fiscale **BLNFBA62E02F158S**

Il presente atto è sottoscritto per presa visione

il Principal Investigator - **FELICE CINQUE**

Codice fiscale **CNQFLC94A20H501G**

Referente

BOSCHI

Conv_MAGGIORE_SG-2024-12380829

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

MDC primary: Gastroenterologia

MDC secondary: Malattie Infettive

Project Classification IRG: AIDS and Related Research

Project Classification SS: AIDS Clinical Studies and Epidemiology - ACE

Project Keyword 1: Metabolic and cardiovascular consequences of HAART in aging HIV/AIDS populations.

Project Keyword 2: MASLD

Project Keyword 3: Aging

Project Request: Animals: ☐

Humans: ☒

Clinical trial: ☐

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

Overall Summary

With advances in antiretroviral therapy, people with HIV (PWH) live longer; however, their aging process seems accelerated, leading to high rates of non-AIDS comorbidities such as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). This project will explore the link between accelerated molecular aging, measured by telomere attrition and DNA methylation in epigenetic clocks, and MASLD in PWH. We aim to assess whether molecular aging is accelerated in PWH with MASLD compared to PWH without MASLD and MASLD-uninfected patients. We will further evaluate if lifestyle factors, namely Mediterranean diet and physical activity, can mitigate molecular aging in PWH with MASLD. This study will integrate molecular aging biomarkers, accessible tools (e.g. FibroScan), and lifestyle interventions to advance personalized care for aging PWH, with the goal of rapidly reducing MASLD-related morbidity and mortality, enabling immediate impact on patient outcomes and SSN resource optimization.

Background / State of Art

The accelerated aging of people with HIV (PWH) represents a critical challenge in modern HIV care (1). Although advances in antiretroviral therapy (ART) have transformed HIV into a manageable chronic condition, PWH continue to experience reduced life expectancies due to a high prevalence of non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) comorbidities (2). Liver disease, particularly metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), defined by the presence of hepatic steatosis with at least one metabolic risk factor (3), has become a significant cause of non-AIDS mortality (4). The growing burden of MASLD and related fibrosis in PWH is driven by traditional metabolic risk factors and HIV-unique factors like chronic inflammation, ART-induced mitochondrial damage, and lipodystrophy, although the pathophysiology remains to be fully uncovered (5). Notably, PWH exhibit accelerated aging compared to uninfected subjects, marked at the molecular level by shorter telomeres and increased DNA methylation at specific sites called "epigenetic clocks" (6), even after initiation of ART (7). Interestingly, these molecular aging markers also correlate with MASLD severity in the general population, holding significant promise as biomarkers for risk assessment and therapeutic targets, marking a pivotal area of MASLD research (8-10). Nevertheless, the role of HIV-related senescence, telomere attrition, and epigenetic aging in MASLD and related fibrosis among PWH remain unexplored.

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

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

Hyphotesis and Specific AIMS

Hyphotesis and Significance

This project stems from the need to enhance understanding and care of MASLD in PWH, two concurrent epidemics that intersect, creating a "perfect storm" that significantly increases the risk of adverse hepatic (11), cardiovascular (12) outcomes, and overall mortality (13) in this vulnerable population. Given that: (i) PWH show accelerated molecular aging due to chronic inflammation and lifelong ART exposure (6,7), and (ii) accelerated aging is associated with MASLD and advanced fibrosis in the uninfected population (8,14), we hypothesize that in PWH accelerated molecular aging, marked by telomere attrition and epigenetic clock methylation, is also linked to MASLD. Furthermore, we expect accelerated molecular aging to correlate with MASLD severity, being most pronounced in PWH with MASLD and advanced liver fibrosis. By uncovering the link between molecular aging and MASLD in PWH, this study will advance our understanding of MASLD pathophysiology in this unique population, thus providing valuable benefits for patients. Furthermore, the identification of novel biomarkers (telomere length and DNA methylation) associated with MASLD and fibrosis, will improve risk stratification of PWH, ultimately leading to better outcomes and reduced healthcare burdens.

This project also addresses a critical gap in clinical guidelines and health policy. Epidemiological evidence shows that liver fibrosis prevalence, a major predictor of mortality in MASLD (3), is significantly high in PWH with MASLD (4,15). However, hepatology societies do not yet classify PWH as high risk for MASLD and related fibrosis (16). We hypothesize that PWH with MASLD exhibit increased molecular aging markers compared to age- and sex-matched MASLD-uninfected controls. Similarly, we hypothesize that MASLD HIV-infected patients with advanced fibrosis exhibit greater molecular aging compared to uninfected MASLD patients with advanced fibrosis. Identifying accelerated molecular aging in MASLD in PWH, compared to the uninfected population, will provide biological evidence supporting the classification of PWH as a high risk group among MASLD population requiring liver fibrosis screening.

Finally, unlike chronological age, molecular age can be influenced by environmental factors, making its assessment clinically relevant. Preliminary studies in the general population suggest that calorie-restricted diets (17), and weight-loss interventions (18) may reverse methylation aging, though evidence in HIV and MASLD populations is limited. Therefore, we will examine the correlation between lifestyle factors and molecular aging in our cohort, hypothesizing that adherence to a Mediterranean diet and regular physical activity may mitigate telomere attrition and epigenetic aging in PWH with MASLD. This would provide biological support for encouraging PWH to adopt a healthy lifestyle, highlighting practical, clinically relevant interventions to improve liver outcomes in this vulnerable population.

Preliminary Data

The PI collaborates with researchers at the applicant institution who published data on molecular aging in 45 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)-cirrhotic patients and 64 healthy controls, finding shorter telomere lengths (measured using the same methodology planned for our project) in NAFLD patients compared to controls (1.12 vs 1.38, respectively p= 0.0001) (10). Similarly, Loomba et al. assessed epigenetic age acceleration (using the "Horvath clock" method, as in our project) in 44 non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients with fibrosis stage 2-3 and 18 age- and sex-matched healthy controls (8). They found that the median age acceleration was significantly higher in NASH patients compared to controls (median 2.8 years, 95% CI: 2.06-3.54 vs. 0 years, 95% CI: -2.31-2.31, p=0.03), and a greater proportion of NASH patients exhibited epigenetic age acceleration (68% vs. 55%, p=0.04) (8).

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Project Code: SG-2024-12380829		Project duration (months): 36
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...		Principal Investigator: Cinque Felice
		Applicant Institution: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
		Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant		

In addition, a study at the Metabolic HIV Clinic in Modena, with which the PI collaborates, found that steatosis (OR: 2.12, 95% CI: 1.3-3.45) and fibrosis (OR: 1.95, 95% CI: 1.03-3.66), alone and in combination (OR: 9.19, 95% CI: 5.17-16.79), independently predicted increased biological age, as measured by the frailty index (reflecting reduced homeostatic reserves and increased risk of negative outcomes) (19). These findings support our hypothesis (aim 1) that PWH with MASLD will show increased molecular aging (shorter telomere length and accelerated epigenetic age) compared to PWH without MASLD.

At the 2023 Canadian Association for HIV Research conference, the PI presented preliminary results from a multicenter study comparing 212 PWH with MASLD to an age- and sex-matched MASLD-uninfected control group. PWH with MASLD showed a higher prevalence of significant liver fibrosis compared to controls (15% vs. 7%, p=0.03). After adjusting for confounders (Picture), HIV positivity remained independently associated with significant liver fibrosis (OR 2.17, 95% CI 1.2-4.3), indicating a greater burden of severe MASLD in PWH. To explore the biological basis of these findings, we hypothesize (aim 2) that PWH with MASLD and fibrosis exhibit increased molecular aging compared to MASLD-uninfected patients.

Finally, in the PI's internal medicine thesis, a preliminary analysis of 48 PWH (42% with MASLD) enrolled at the Metabolic HIV outpatient clinic of the applicant institution revealed that after adjusting for confounders (Picture), physical activity remained a protective factor against elevated leptin levels ($\beta = -0.2$, 95% CI [-0.33, -0.09]), a marker associated with MASLD and fibrosis progression in PWH (20). To provide a possible biological explanation to this finding, we hypothesize (aim 3) that physical activity and adherence to the Mediterranean diet are linked to reduced markers of molecular aging in PWH.

Picture to support preliminary data

Preliminary results_def.png

Specific Aim 1

To examine whether accelerated molecular aging, assessed by telomere attrition and DNA methylation changes in epigenetic clocks, correlates with MASLD (primary aim 1) in people with HIV monoinfection. We will further assess whether accelerated molecular aging is associated with advanced liver fibrosis in PWH with MASLD (secondary aim 1).

Specific Aim 2

To identify HIV-specific aging signatures, we will compare molecular aging markers between PWH with MASLD and age and sex matched MASLD-uninfected patients (primary aim 2). Additionally, we will compare molecular aging markers between MASLD HIV-infected patients with advanced liver fibrosis and MASLD uninfected patients with advanced liver fibrosis (secondary aim 2).

Specific Aim 3

To assess whether a healthy lifestyle, evaluated by Mediterranean diet adherence and physical activity levels, is associated with reduced markers of molecular aging in PWH with MASLD.

Experimental Design Aim 1

We will collect clinical and anthropometric data from a cohort of 128 unselected adults with HIV monoinfection [64 with MASLD (group 1) and 64 without MASLD (group 2)], consecutively enrolled at the Metabolic HIV outpatient clinic of the applicant institution. Exclusion criteria include ART for less than 6 months, AIDS, other chronic liver disease besides

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

MASLD, chronic inflammatory diseases, immunosuppressive therapies, and active substance use disorder.

- Liver disease assessment

All participants will undergo both FibroScan and abdominal ultrasound (US) to assess hepatic steatosis and fibrosis. Abdominal US will be performed on fasting participants by a trained operator, focusing on signs of hepatic steatosis such as increased liver echogenicity, attenuation of the posterior segment of the right lobe, and blurring of intrahepatic vessels. FibroScan will be conducted by an experienced operator placing the probe between the ribs over the right liver lobe on fasting participants, with 10 valid acquisitions of liver stiffness measurement (LSM). Controlled attenuation parameter (CAP) will be concurrently assessed to detect steatosis. A valid FibroScan result will require 10 valid measures with IQR <30%. Participants with hepatic steatosis and at least one cardio-metabolic risk factor (obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia) will be classified as PWH with MASLD, and advanced fibrosis will be defined by LSM >8 kPa (3).

- Molecular aging assessment

Molecular aging will be assessed by measuring telomere length and analyzing DNA methylation across five epigenetic clocks:

* DNA extraction: DNA will be extracted from peripheral blood samples. For each sample, 1.0 × 10⁶ peripheral blood mononuclear cells will be isolated using the phenol-chloroform extraction method (10). Quality control of the extracted DNA will be ensured by evaluating the 260/280 nm absorbance ratio and performing 1% agarose gel electrophoresis. DNA samples will be stored at -80°C until use for telomere length or methylation analysis.

* Telomere Length Assessment: Quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) will be used to determine mean telomere length, performed in triplicate for each sample on a QuantStudioReal-Time PCR System (ThermoScientific, Foster City, CA) (10,21). Results will be reported as the ratio of telomere repeat copy number to the single-copy 36B4 gene, calculated by comparing the relative quantities of these two distinct PCR products.

* DNA Methylation and Epigenetic Clocks: Genome-wide DNA methylation profiling will be conducted using the Infinium Human Methylation array platform (Illumina), assessing the methylation status of over 850,000 CpG sites. Using these methylation profiles, we will calculate epigenetic age acceleration measures using five different clocks: the original Horvath epigenetic clock (22), Extrinsic Epigenetic Age Acceleration (23), Phenotypic Age (24), Grim Age (25), and a DNA methylation-based estimator of telomere length (26). These clocks provide biological age estimates relative to chronological age and will be adjusted for confounders such as HIV-related variables, lifestyle factors (diet and physical activity), and metabolic comorbidities (obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes).

To evaluate the impact of molecular aging on MASLD in PWH, we will compare telomere length and DNA methylation patterns in epigenetic clocks between PWH with MASLD (group 1) and PWH without MASLD (group 2) (primary aim 1). Additionally, among group 1, we will also assess the correlation between molecular aging and MASLD severity by comparing patients with and without advanced liver fibrosis (secondary aim 1).

Experimental Design Aim 2

To assess the differences in molecular aging between PWH with MASLD (group 1) and MASLD-uninfected patients (group 3), we will enrol an age and sex matched control group of n=64 patients with MASLD (as previously defined) without HIV infection, followed at the Metabolic outpatient clinic of the applicant institution. MASLD patients will be further stratified in those with and without advanced liver fibrosis (LSM>8 KPa). Molecular aging in MASLD patients without HIV will be assessed as previously described. We will then compare telomere length and DNA methylation patterns in epigenetic clocks between (i) PWH with MASLD and MASLD-uninfected patients (primary aim 2) and (ii) MASLD HIV-positive patients with advanced liver fibrosis and MASLD-uninfected patients with advanced liver fibrosis (secondary aim 2).

Experimental Design Aim 3

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

To examine the impact of diet and physical activity on molecular aging, we will assess participants' adherence to the Mediterranean diet using the Chrono Med Diet Score (CMD5) questionnaire (27) and measure their physical activity and inactivity levels using the International physical activity questionnaire (IPAQ) questionnaire (28).

Adherence to the Mediterranean diet will be defined by a CMD5 score >14 (27), whereas participants will be classified according to IPAQ criteria as inactive for <600 MET Metabolic Equivalent of Task (MET)-min/week, moderately active for 600-3000 MET-min/week and highly active for >3000 MET-min/week (28).

We will then investigate differences in telomere length and DNA methylation patterns in epigenetic clocks among PWH with MASLD (group 1), comparing those adhering to the Mediterranean diet versus those who do not, as well as across varying levels of physical activity.

Metodologies and statistical analyses:

Methodologies (describe all measures taken to minimize / avoid bias)

This single-center, cross-sectional study will be conducted at the applicant institution, strictly adhering to local ethical standards and regulatory guidelines. Informed consent will be obtained from all participants prior to enrollment, ensuring comprehension of study procedures, risks, and benefits. Screening will follow predefined inclusion and exclusion criteria to achieve a representative sample and reduce selection bias.

To further minimize bias, the following measures will be implemented:

- Randomized Sampling: Participants will be recruited consecutively from eligible individuals at the Metabolic HIV outpatient clinic, ensuring that the sample represents the broader HIV population.
- Equitable Participation: we will use culturally sensitive approaches to informed consent, considering literacy levels, stigma, and socioeconomic barriers. Consent materials will be available in plain language and multiple languages, if necessary. Counseling and support services for HIV and MASLD will be provided to reduce participation barriers and increase results generalizability.
- Control Group Matching: Age- and sex-matched MASLD-uninfected controls will be selected to reduce confounding variables and improve comparability between groups.
- Blinding in Sample Analysis: Laboratory personnel conducting telomere length and DNA methylation analyses will be blinded to participants' HIV status, MASLD classification, and fibrosis status to minimize measurement bias.
- Standardized Protocols: Blood sample collection, DNA extraction, and methylation analysis will follow strict protocols. Equipment calibration and quality control measures will be applied to ensure consistency and reproducibility.
- Adjustment for Confounders: Statistical models will include covariates for known confounders (e.g., age, CD4 count, HIV viral load, metabolic comorbidities) to minimize their impact on the outcomes.
- Validated Lifestyle Assessment Tools: Mediterranean diet adherence and physical activity levels will be assessed using validated tools (CMD5 and IPAQ), ensuring reliable and comparable lifestyle measures across participants.
- Data Pseudonymization and Secure Storage: All collected data will be pseudonymized and stored in RedCAP web-based platform with restricted access. Only authorized personnel will have access, and strict privacy protocols will be followed to protect participant confidentiality.

Methods of data collection (Indicate the data that will be collected, the tools used)

Data collection will include demographic, clinical, laboratory, liver imaging, anthropometric, lifestyle, and molecular data. Demographic and clinical information (e.g., age, sex, duration of HIV infection, ART history, metabolic comorbidities, and

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

concurrent medications) will be extracted from medical records. Laboratory evaluations for hematology, biochemistry, and serology, routinely obtained as part of clinical practice, will also be collected from medical records. These include complete blood count with differential, liver function tests, lipid profile, creatinine, glucose, glycated hemoglobin, insulin levels, CD4/CD8 counts, and HIV viral load.

On the day of the study visit, after providing informed consent, participants will undergo: (i) liver assessment using liver ultrasound and FibroScan following the methodology previously outlined; (ii) anthropometric measurements for weight, height, and waist circumference; (iii) lifestyle assessment via the CMDS and IPAQ questionnaires, along with an interview to assess alcohol consumption through AUDIT-c questionnaire and smoking habits; (iv) blood sampling for DNA extraction to measure telomere length (via quantitative PCR) and DNA methylation (using the Infinium Human Methylation array platform), as previously detailed.

All collected data will be entered into RedCAP, a secure, web-based platform for clinical research data management. RedCAP ensures enhanced data privacy, security, and compliance with regulatory standards. It pseudonymizes personal and medical information, storing it in a restricted-access database to protect confidentiality. Regular audits, including double data entry and outlier detection, will maintain data quality, ensuring secure and compliant management of participant information throughout the study.

Statistic plan (calculation of statistical data)

Sample size estimation: The sample size calculation for this study is based on the primary aim 1, which is to examine whether accelerated molecular aging, assessed by telomere attrition and DNA methylation changes in epigenetic clocks, correlates with MASLD in people with HIV monoinfection, while the other aims are considered exploratory analyses that will need further studies to be verified. Based on preliminary studies, including telomere length data showing significant differences between 45 NAFLD-cirrhotic patients and 64 healthy controls (1.12 vs. 1.38, p=0.0001) (10), as well as epigenetic age acceleration findings from 44 NASH patients and 18 matched controls (median age acceleration: 2.8 years, 95% CI: 2.06-3.54 vs. 0 years, 95% CI: -2.31-2.31; p=0.04) (8), the estimated sample size required to detect a moderate effect size (Cohen's d=0.5) with 80% power and a significance level of 5% is 84 participants per group. The sample size calculation was performed using G*Power 3.1 software. However, we adjusted the sample size to 64 PWH with MASLD (group 1) and 64 PWH without MASLD (group 2), 128 participant in total, as we expect a greater effect size in the HIV population due to the compounding effects of HIV-related inflammation and immune activation on molecular aging processes. Additionally, for the DNA methylation analysis, which demonstrated a higher effect size in preliminary studies (8), the same sample size of 64 participants per group is expected to provide sufficient power to detect significant differences in epigenetic clock acceleration between groups. Based on our preliminary results indicating a 42% prevalence of MASLD in our PWH cohort, approximately 153 PWH will need to be screened to achieve the desired sample size. To ensure rigorous comparisons, an additional group of 64 MASLD-uninfected patients (group 3), matched for age and sex to the PWH MASLD group (group 1), will be recruited. This study design balances feasibility and statistical power, leveraging the expected larger effect size in the HIV population.

Statistical analysis (describe the main statistical analysis)

1. Descriptive Statistics
- Continuous variables (e.g., age, telomere length, DNA methylation age) will be presented as mean ± standard deviation if normally distributed, or median with interquartile range if not. Categorical variables (e.g., presence of MASLD, liver fibrosis status) will be displayed as counts and percentages.
 - We will use the Shapiro-Wilk test to assess the normality of continuous variables.

 <i>Ministero della Salute</i> Ex-Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024 esercizio finanziario anni 2022-2024 - Progetto Completo	Project title: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

- The independent t-test (or Mann-Whitney U test for non-normal data) for continuous variables and chi-squared or Fisher's exact test for categorical variables will be used to assess differences in telomere lengths and epigenetic age metric, as well as other baseline characteristics between groups. Values of $P < 0.05$ (two-tailed) will be considered statistically significant.
- 2. Multivariable linear regression analysis
 - AIM 1: Multivariable linear regression models will assess whether MASLD is independently associated with telomere length and epigenetic age acceleration among PWH, adjusting for potential confounders (primary AIM 1). Confounders will include variables significant in univariate analysis or clinically relevant covariates such as demographic, metabolic, and HIV-specific factors. Separate regression analyses will be conducted for each epigenetic clock, with Bonferroni correction applied to account for multiple comparisons. Similarly, among PWH with MASLD, multivariable linear regression models will also evaluate whether advanced fibrosis is independently associated with telomere length and epigenetic age acceleration, also accounting for potential confounders (secondary AIM 1).
 - AIM 2: Multivariable linear regression models adjusted for confounders will be used to evaluate the independent association between HIV infection and molecular aging (telomere length and epigenetic age) in combined cohorts of MASLD patients (PWH + uninfected, primary AIM 2) and MASLD patients with fibrosis (PWH + uninfected, secondary AIM 2).
 - AIM 3: Associations between lifestyle factors (adherence to the Mediterranean diet and physical activity) and molecular aging markers (telomere length and epigenetic clocks) in PWH with MASLD will be assessed using multivariable linear regression models adjusted for potential confounders.
 - Sensitivity analysis: Subgroup analyses will explore the impact of ART exposure, HIV viral suppression status, and metabolic comorbidities (e.g., diabetes) on the association between molecular aging and MASLD in PWH.
- 3. Principal Component Analysis and Cluster Analysis

Principal Component Analysis (PCA) and clustering will provide additional insights by revealing latent structures and grouping participants based on molecular aging profiles, which may highlight previously unrecognized subgroups or risk patterns.

 - Principal Component Analysis: PCA will be utilized to reduce the dimensionality of the dataset, simplifying complex methylation and telomere length data while retaining the majority of variability. PCA-derived components will represent distinct aspects of molecular aging and will be included in subsequent cluster analyses.
 - K-Means Clustering: Based on the PCA-reduced data, K-Means clustering will be performed to identify unique clusters of participants sharing similar aging profiles, such as telomere length, epigenetic clocks, and molecular aging patterns. These clusters will be compared for baseline characteristics, including HIV status, MASLD status, fibrosis severity, and lifestyle factors, to identify potential subgroup-specific patterns of molecular aging. Following cluster identification, differences in cluster membership will be evaluated using multivariable logistic regression to determine predictors of cluster assignment, such as MASLD presence, fibrosis severity, HIV infection, and lifestyle factors. Comparisons between clusters will also assess differences in clinical outcomes, including liver fibrosis severity and molecular aging markers.

Timing of analysis data (indicate duration of study: duration of enrollment, of therapy, follow-up etc)

The study will span 36 months. Ethical committee approval will be completed within the first three months, with patient screening and enrollment conducted continuously over a 27-month period (months 3-30). Data collection, including clinical and hepatic characterization, lifestyle assessments and blood sample collection for DNA analysis, will be carried out on the same day as enrollment to ensure efficiency and minimize patient burden. Interim checkpoints at months 12, 18, and 24 will evaluate enrollment progress, data quality, and facilitate any necessary protocol adjustments. Statistical analysis will be conducted over two months immediately following the completion of patient enrollment (months 31-32). Manuscript preparation will take place over four months (months 33-36). Concurrently, dissemination activities, such as stakeholder

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Project Code: SG-2024-12380829		Project duration (months): 36
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...		Principal Investigator: Cinque Felice
		Applicant Institution: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
		Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant		

engagement, workshops, and webinars, will be organized during the same period (months 33-36).

Expected outcomes

- AIM 1: Identification of Molecular Aging Biomarkers in MASLD and Liver Fibrosis Among PWH
This study is anticipated to uncover key epigenetic biomarkers, including telomere shortening and altered DNA methylation patterns in epigenetic clocks, that are linked to MASLD (primary aim 1) and advanced fibrosis (secondary aim 1) in PWH. These biomarkers will enhance risk stratification, enabling the early identification of PWH at high risk for progressive liver disease and informing personalized management strategies.
- AIM 2: Evidence of Accelerated Molecular Aging in PWH with MASLD
We aim to demonstrate accelerated molecular aging in PWH with MASLD compared to MASLD-uninfected patients (primary aim 2) and in PWH with MASLD and advanced fibrosis compared to uninfected MASLD patients with advanced fibrosis (secondary aim 2). These findings are expected to establish PWH as a high-risk group for MASLD-related fibrosis. This evidence could inform updated MASLD screening guidelines, advocating for routine liver fibrosis case-finding and early interventions in the HIV population.
- AIM 3: Identification of Lifestyle Factors Mitigating Molecular Aging in PWH with MASLD
This study is expected to establish that adherence to lifestyle interventions, such as a Mediterranean diet and regular physical activity, is associated with reduced molecular aging in PWH with MASLD. These outcomes will provide evidence that lifestyle modifications can serve as effective non-pharmacological strategies to mitigate MASLD progression and fibrosis risk, supporting a comprehensive approach to disease prevention and management in this vulnerable population.

Risk analysis, possible problems and solutions

- This study faces several potential challenges.
- Recruitment and Sample Size: Recruiting a sufficient number of PWH with MASLD and advanced fibrosis may be challenging. However, the institution's multidisciplinary collaboration between the HIV clinic, managing over 400 patients, and the metabolic clinic, caring for 1,200 MASLD patients annually, provides a robust recruitment infrastructure. A dedicated space at the metabolic clinic has already facilitated the assessment of 115 PWH for metabolic complications. To further boost enrollment, we will encourage referrals via the institutional website, engage healthcare providers and patient networks, and offer flexible scheduling alongside a simplified consent process to minimize participant burden.
 - Data Quality and Variability in Liver Disease and Epigenetic Measures: Variability in abdominal US, FibroScan, telomere length, and DNA methylation measurements could affect data quality. To mitigate this, all hepatic assessments will be conducted by a single experienced operator (>1000 exams), and molecular aging assessments will follow standardized protocols for sample collection, storage, and rigorous quality control during analysis.
 - Interpretation of Epigenetic Aging Measures: Epigenetic clocks are innovative tools for measuring biological aging but present challenges due to variability across clocks and the evolving nature of the field. To ensure robust and reliable findings, we will use multiple clocks, including the original Horvath epigenetic clock (22), Extrinsic Epigenetic Age Acceleration (23), Phenotypic Age (24), Grim Age (25), and a DNA methylation-based estimator of telomere length (26) each capturing unique aspects of aging. Comparing results across these clocks will enable cross-validation, strengthen interpretation, and provide a nuanced understanding of molecular aging in our study population.
 - Confounding Variables: Lifestyle factors, comorbidities, and variations in HIV duration and ART treatment may confound the associations between molecular aging and MASLD. To address this, we will adjust for potential confounders in our statistical models and perform sensitivity analyses to validate the findings.

 <i>Ministero della Salute</i> Ex-Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024 esercizio finanziario anni 2022-2024 - Progetto Completo		Project title: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Project Code: SG-2024-12380829		Project duration (months): 36
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...		Principal Investigator: Cinque Felice
		Applicant Institution: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
		Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant		

- External Validation of molecular aging biomarkers: after completing the project and publishing our findings, to enhance generalizability, we will externally validate identified biomarkers (telomere attrition and epigenetic clocks) in independent cohorts of PWH with MASLD from the HIV metabolic clinics in Modena and Montreal. This validation, leveraging the P.I.'s established national and international collaborations, will strengthen the robustness and clinical utility of these biomarkers.

Significance and Innovation

This project addresses an urgent need in HIV care by exploring the interplay between accelerated molecular aging and MASLD, a rising epidemic that increases the risk of liver fibrosis and mortality in PWH. By providing a biological rationale for prioritizing PWH in fibrosis screening, it has the potential to revolutionize their risk stratification and enable early, targeted interventions. Notably, telomere shortening and methylation in epigenetic clocks, markers of biological aging, may emerge as promising novel biomarkers and potential therapeutic targets for addressing MASLD and liver fibrosis. Additionally, the study will evaluate lifestyle interventions as quickly implementable, non-pharmacological strategies to mitigate molecular aging and liver disease progression in PWH. This research could promptly inform clinical guidelines, establishing PWH as a priority group for fibrosis screening and advancing personalized care to improve long-term outcomes.

Training and tutorial activities

Throughout the course of this study, the P.I. will be mentored and supported by highly experienced clinical scientists who are international experts in their respective fields: Professor Anna Ludovica Fracanzani (H-index 68), specializing in the management of patients with MASLD and metabolic diseases, and Professor Alessandra Bandera (H-index 39), an expert in management of people living with HIV infection. Additionally, the experimental laboratory aspects of the project will be overseen by Dr. Paola Dongiovanni (H-index 61), a highly skilled and experienced researcher specializing in MASLD basic science. These collaborations will enhance the study's interdisciplinary depth, ensuring robust and comprehensive findings.

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Project Code: SG-2024-12380829		Project duration (months): 36
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...		Principal Investigator: Cinque Felice
		Applicant Institution: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
		Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant		

Bibliography

1. Guaraldi G, Curr HIV/AIDS Rep. 2019 Dec;16(6):475-481. PMID: 31823125
2. Croxford S, The Lancet Public Health. 2017 Jan;2(1):e35-46. PMID: 29249478
3. Tacke F, Journal of Hepatology. 2024 Jun;S0168827824003295. PMID: 38851997
4. Kalligeros M, Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Jul;21(7):1708-1722. PMID: 3664229
5. Lake JE, Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;20(2):256-268. PMID: 33069882
6. Horvath S, J Infect Dis. 2015 Nov 15;212(10):1563-1573. PMID: 25969563
7. Sehl ME, Front Bioinform. 2024 May 24;4:1356509. PMID: 38855141
8. Loomba R, JCI Insight. 2018 Jan 25;3(2):e96685. PMID: 29367468
9. Zhao J, Annals of Hepatology. 2024 Oct;101579. PMID: 39426601
10. Donati B, Cancer Medicine. 2017 Aug;6(8):1930-1940. PMID: 28677271
11. Guaraldi G, AIDS. 2024 Jul 15;38(9):1323-1332. PMID: 38597416
12. Krishnan A, AIDS. 2023 Jul 1;37(8):1209-1216. PMID: 36928107
13. Paik JM, Open Forum Infect Dis. 2020 Jan 7;7(1):ofz509. PMID: 31921938
14. Xia M, GeroScience. 2023 Aug 22;46(4):3525-3542. PMID: 37605101
15. Gawrieh S, Aliment Pharmacol Ther. 2024 Mar;59(5):666-679. PMID: 38158589
16. Sebastiani G, Journal of Hepatology. 2024 Jun;S0168827824023328. PMID: 38925269
17. Gensous N, IJMS. 2019 Apr 24;20(8):2022. PMID: 31022953
18. Yaskolka Meir A, Clin Epigenet. 2021 Dec;13(1):48. PMID: 33663610
19. Milic J, AIDS. 2020 Nov 1;34(13):1915-1921. PMID: 33009010
20. Maurice JB, AIDS. 2019 Apr 1;33(5):805-814. PMID: 30882489
21. Cawthon RM. 2009 Feb;37(3):e21. PMID: 19129229
22. Horvath S. Genome Biology. 2013 Dec 10;14(10):3156. PMID: 24138928
23. Hannum G, Mol Cell. 2013 Jan 24;49(2):359-367. PMID: 23177740
24. Levine ME, Aging. 2018 Apr 18;10(4):573-591. PMID: 29676998
25. Lu AT, Aging. 2019 Jan 21;11(2):303-327. PMID: 30669119
26. Lu AT, Aging. 2019 Aug 18;11(16):5895-5923. PMID: 31422385
27. De Matteis C, Nutrients. 2023 Apr 15;15(8):1910. PMID: 37111129
28. Hagströmer M, Public Health Nutr. 2006 Sep;9(6):755-762. PMID: 16925881

Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Following ethical committee approval within the first three months, patient screening and enrollment will be completed continuously over 27 months, with checkpoints at months 12, 18, and 24 to assess enrollment rates and data quality. During this period, the following activities will be conducted concurrently for PWH (PWH with MASLD - group 1 and PWH without MASLD - group 2) and MASLD-uninfected patients (group 3): (i) clinical and hepatic characterization; (ii) lifestyle data collection, in particular administration of CMDS and IPAQ questionnaires; and (iii) blood sample collection for DNA extraction and analysis of telomere length and methylation patterns. Interim analyses at months 12, 18, and 24 will review data and allow protocol adjustments. Statistical analysis will occur during months 31-32, followed by manuscript drafting and dissemination activities (e.g., workshops and webinars) during months 33-36. The timeline below details project stages, and key milestones.

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Project Code: SG-2024-12380829		Project duration (months): 36
Research Type: a) Theory-enhancing: sviluppare procedure innovative e nuove conoscenze utili al miglioramento delle opportunità di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione anche attraverso...		Principal Investigator: Cinque Felice
		Applicant Institution: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
		Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant		

Milestones 18 month

The goal for the first 18 months is to complete ethical approval, screen and enroll 120 participants (out of a planned total of 192), collect comprehensive data efficiently for the enrolled participants, and conduct interim analyses to ensure the study progresses as planned. Here are the details:

*** Ethical Approval (Months 1-3):**

Submit the study protocol to the ethical committee for review and approval.

*** Screening and Enrollment of 120 Participants (Months 4-18):**

- Screen 85 PWH for MASLD using US and FibroScan, enrolling 35 PWH with MASLD and 50 PWH without MASLD (average ~6 patients/month).

- Enroll 35 MASLD-uninfected patients and assess their liver using US and FibroScan (average ~2 patients/month).

*** Data Collection for the First 120 Participants (Months 4-18):**

Data collection will occur on the same day as screening and enrollment to enhance efficiency and reduce patient burden, including:

- Gather US and FibroScan data (including CAP and LSM).

- Review medical charts to collect demographic, clinical, and laboratory data.

- Collect blood samples from all participants for DNA analysis of telomere length and methylation patterns in epigenetic clocks.

- Conduct anthropometric measurements, including height, weight, and waist circumference.

- Perform lifestyle interviews, including assessments with CMDS and IPAQ questionnaires, along with evaluations of alcohol consumption and smoking habits.

*** Interim Data Analysis and Adjustments (Month 12, Month 18):**

Perform interim analyses to monitor progress and refine the study protocol as needed during predefined checkpoints.

Milestones 36 month

The objective for the final 36 months is to complete the enrollment of all 192 participants, finalize data collection, perform statistical analyses, draft the manuscript, and disseminate findings to stakeholders and the scientific community, ensuring the successful achievement of the study's goals. Here are the details:

*** Screening and Enrollment of Remaining 72 Participants to reach the final sample size of 192 Participants (Months 19-30):**

- Screen an additional 68 PWH for MASLD using US and FibroScan. Enroll 29 PWH with MASLD and 14 PWH without MASLD (average ~6 patients/month).

- Enroll 29 MASLD-uninfected patients and assess their liver using US and FibroScan (average ~3 patients/month).

***Data Collection for the last 72 Participants (Months 19-30):**

Data collection will occur on the same day as screening and enrollment to enhance efficiency and reduce patient burden, including:

- Gather US and FibroScan data (including CAP and LSM).

- Review medical charts to collect demographic, clinical, and laboratory data.

- Collect blood samples from all participants for DNA analysis of telomere length and methylation patterns in epigenetic clocks.

- Conduct anthropometric measurements, including height, weight, and waist circumference.

- Perform lifestyle interviews, including assessments with CMDS and IPAQ questionnaires, along with evaluations of alcohol consumption and smoking habits.

*** Interim Data Analysis (Month 24):**

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

Perform interim analyses to evaluate study progress and identify trends in the data collected. Use findings to refine data collection methods and protocols, if necessary.

- * Statistical Analysis (Months 31-32)
- * Manuscript Preparation (Months 33-36)
- * Dissemination Activities (Months 33-36):

Engage with key stakeholders to present and discuss the study outcomes. Share findings at national and international scientific conferences to inform the research community. Organize community workshops and webinars to promote knowledge transaction and integration of results into clinical and public health practice.

Gantt chart
GRANTT chart.png

Equipment and resources available

Facilities Available

The Fondazione IRCCS Ca' Granda is recognized for its scientific excellence and productivity. The metabolic outpatient unit manages one of the largest and most well-characterized cohorts of MASLD patients worldwide. Additionally, a dedicated outpatient service for PWH with metabolic alterations has been established, thanks to the collaboration with the HIV clinic of The Fondazione IRCCS Ca' Granda. The metabolic outpatient clinic is equipped with three ultrasound machines and FibroScan technology. A true multidisciplinary approach is offered to patients, thanks to collaboration among specialists, including hepatologists, diabetologists, nutritionist, and psychologist.

The laboratory is equipped with advanced equipment such as ELISA readers, spectrophotometers, electrophoresis apparatus, full molecular biology tools, the QuantStudio 3 qRT-PCR System, DNA sequencers, cell culture facilities, and microscopy. The liver histology facility and atomic absorption spectrometry are also available for detailed analysis. The Fondazione houses a cutting-edge Genomic Platform, including NextSeq, MiSeq, iSeq2000, and scRNA-seq for NGS services, Sanger sequencing, and QuantStudio Real-Time platforms for miRNA evaluation. Moreover, an OMICS Platform is in place for proteomics, lipidomics, and metabolomics, leveraging mass spectrometry to analyze and quantify molecules across various biological matrices. The platform is supported by a robust bioinformatics unit. Additionally, the Infinium Methylation Screening Array is available for high-throughput methylation analysis in epigenomics research. It covers 270,000 unique methylation sites associated with common human traits, disease phenotypes, exposures, aging, and more. This scalable platform supports up to 600,000 samples annually on a single iScan System using the 48-sample BeadChip. The technology ensures reliable methylation data with reproducibility exceeding 98%, enabling comprehensive, high-quality epigenetic analysis for research applications.

Subcontract
N/A

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

This project has significant translational relevance for the SSN by advancing personalized care for PWH, who experience accelerated aging and high rates of non-AIDS comorbidities such as MASLD. By identifying molecular aging markers, such

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

as telomere length and DNA methylation patterns, this study aims to improve early risk assessment, enabling targeted screening and prevention in PWH. Additionally, evaluating lifestyle factors, namely adherence to the Mediterranean diet and physical activity, as potential mitigators of biological aging offers a cost-effective, non-pharmacological intervention aligned with SSN public health priorities. This work addresses a critical gap in hepatology guidelines, which do not currently recognize PWH as a high-risk group for MASLD and liver fibrosis. Findings from this study may inform policy changes, promote early detection, and support the SSN's goals of improving healthcare outcomes and resource allocation for an aging HIV population.

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

2.2 Principal Investigator (PI) Profile	
Cinque Felice	Institution: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Birth date: 20/01/1994	Department/Unit:
	Position Title: Principal investigator

Education and training				
Institution and Location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Internal Medicine (70/70 cum laude)	2019	2024
Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery (110/110 cum laude)	2012	2018

Personal Statement:

This project will investigate the relationship between accelerated molecular aging and MASLD in PWH, focusing on telomere length and DNA methylation as novel promising biomarkers and examining the role of lifestyle factors (Mediterranean diet and physical activity) in mitigating aging. The aim is to enhance personalized care for MASLD in PWH by advancing early detection, prevention strategies, and community engagement. As PI, I will lead study design, oversee implementation, address challenges, manage dissemination through publications, conferences, and community workshops, and ensure project milestones are met. By identifying molecular biomarkers and assessing lifestyle impacts, this study seeks to refine screening guidelines and develop targeted interventions for PWH with MASLD.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Milano	Department of Pathophysiology and Transplantation	Via Festa del Perdono, 7, 20122, Milan, Italy	PhD Candidate in Clinical Research	2023	2026
McGill University Health Centre	Division of Gastroenterology and Hepatology, and Chronic Viral Illness Service	845 Sherbrooke St W, Montreal, Quebec H3A 0G4, Canada	Research Fellow	2023	2023
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico in collaboration with Università degli Studi di Milano	Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan SC Medicina Indirizzo Metabolico	Via Sforza 35, 20122, Milan, Italy	Internal Medicine Resident	2019	2024

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

Official H index: 3.0 (autocertificated)

Scopus Author Id:57429856700 ORCID ID:0000-0003-1499-9233 RESEARCH ID:LTE-1682-2024

- Other awards and honors
- Grants:
- Co-applicant of 2 awarded Canadian Institutes of Health Research dissemination grants for the 4th (2023) and 5th (2024) International Workshop of Canadian NASH Network
- Prizes:
- Best Abstract at European Congress of Internal Medicine 2022
- Travel award at EASL (European association for the study of the liver) NAFLD Summit 2023 and AASLD (American Association for Study of Liver Diseases) meeting 2023
- Selected abstract at SPRING meeting 2024
- Poster of Distinction at AASLD meeting 2024

- Other CV informations
- Memberships: European Society for Study of the Liver (EASL), American Association for Study of Liver Diseases (AASLD), Canadian Association for Study of the Liver (CASL), Società Italiana Medicina Interna (SIMI), Associazione Italiana Studio Fegato (AISF), Research Network on CardioMetabolic Health Diabetes Obesity (CMDO).
- Roles: Collaborator in the Steatohepatitis in HIV Emerging Research (SHIVER) network, advancing research on MASLD in HIV. Organizer, moderator, speaker at the Canadian Liver Meeting 2024 and 2025.
- Oral Communications: ECIM 2022, CAHR 2023, McGill Gastroenterology Research Day 2023, McGill Family Medicine Research Symposium 2023.
- Multicentric studies: Co-investigator in REPOSI, COVID-19 Network, PNEUMO studies. Sub-investigator in NASH trials (ELIVATE, ESSENCE).

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Inclusive healthcare in light of the new MASLD guidelines: Should people living with HIV be screened for liver fibrosis?	Letter with Data	online ahead of print	online ahead of print	2024	10.1016/j.jhep.2024.06.026	38925269	1	O
Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis exhibits sex differences in people with HIV	Article	1259-1269	25	2024	10.1111/hiv.13697	39091015	0	O
Material deprivation is associated with liver stiffness and liver-related outcomes in people with HIV	Article	2615-2624	44	2024	10.1111/liv.16022	39011563	0	F
The effect of weight gain and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease on liver fibrosis progression and regression in people with HIV	Article	1323-1332	38	2024	10.1097/QAD.00000000000003903	38597416	1	O



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:

The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study

Project duration (months): 36

Project Code: SG-2024-12380829

Principal Investigator: Cinque Felice

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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Project Acronym: TIME-HIV

Project Type: Starting grant

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
What Not to Overlook in the Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Nephrological and Hepatological Perspectives	Review	7728	25	2024	10.3390/ijms25147728	39062970	1	C
Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: An opportunity for collaboration between cardiology and hepatology	Review	117523	392	2024	10.1016/j.atherosclerosis.2024.117523	38522165	1	O
Statins, ACE/ARBs drug use, and risk of pneumonia in hospitalized older patients: a retrospective cohort study	Article	689-696	19	2024	10.1007/s11739-023-03528-w	38353881	0	O
Comparison of the severity of metabolic, liver and cardiovascular damage in NAFLD patients attending the hepatology clinic over the last three decades	Article	144-151	56	2023	10.1016/j.dld.2023.07.009	37507284	2	O
Integrating behavioral interventions into a holistic approach to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease	Review	303-313	18	2024	10.1080/17474124.2024.2385487	39075881	0	O
Letter to the Editor: People living with HIV and NAFLD - A population left behind in the global effort for liver fibrosis screening?	Letter without Data	E87-E88	78	2023	10.1097/HEP.0000000000000465	37199181	1	O
Role of fatty liver in the epidemic of advanced chronic liver disease among people with HIV: protocol for the Canadian LIVEHIV multicentre prospective cohort	Protocol Article	e076547	13	2023	10.1136/bmjopen-2023-076547	37607785	0	F
Prescription appropriateness of anti-diabetes drugs in elderly patients hospitalized in a clinical setting: evidence from the REPOSI Register	Article	1049-1063	18	2023	10.1007/s11739-023-03254-3	36964858	3	O
Antihypertensive treatment changes and related clinical outcomes in older hospitalized patients	Article	e13931	53	2022	10.1111/eci.13931	36453932	1	O
Nutritional and Lifestyle Therapy for NAFLD in People with HIV	Review	1990	15	2023	10.3390/nu15081990	37111209	1	F
Clinical features and outcomes of elderly hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease, heart failure or both	Article	523-534	18	2023	10.1007/s11739-023-03207-w	36773107	5	O
Remdesivir-induced bradycardia in patients hospitalized with SARS-CoV2 infection: a possible vagally-mediated mechanism	Article	359-366	18	2022	10.1007/s11739-022-03168-6	36539604	3	O
An Overview of Hepatocellular Carcinoma Surveillance Focusing on Non-Cirrhotic NAFLD Patients: A Challenge for Physicians	Review	586	11	2023	10.3390/biomedicines11020586	36831120	5	O
Interaction between Lifestyle Changes and PNPLA3 Genotype in NAFLD Patients during the COVID-19 Lockdown	Article	556	14	2022	10.3390/nu14030556	35276911	10	F
MAFLD and NAFLD: is there the need for redefining the risk of cardiovascular disease and mortality?	Review	NOT_FOUNDED	1	2021	10.20517/mtod.2021.13	NOT_FOUNDED	3	O

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

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV							
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Inclusive healthcare in light of the new MASLD guidelines: Should people living with HIV be screened for liver fibrosis?	Letter with Data	Online ahead of print	Online ahead of print	2024	10.1016/j.jhep.2024.06.026	38925269	1
Material deprivation is associated with liver stiffness and liver-related outcomes in people with HIV	Article	2615-2624	44	2024	10.1111/liv.16022	39011563	0
The effect of weight gain and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease on liver fibrosis progression and regression in people with HIV	Article	1323-1332	38	2024	10.1097/QAD.00000000000003903	38597416	1
Comparison of the severity of metabolic, liver and cardiovascular damage in NAFLD patients attending the hepatology clinic over the last three decades	Article	144-151	56	2023	10.1016/j.dld.2023.07.009	37507284	2
Letter to the Editor: People living with HIV and NAFLD - A population left behind in the global effort for liver fibrosis screening?	Letter without Data	E87-E88	78	2023	10.1097/HEP.0000000000000465	37199181	1
Role of fatty liver in the epidemic of advanced chronic liver disease among people with HIV: protocol for the Canadian LIVEHIV multicentre prospective cohort	Protocol Article	e076547	13	2023	10.1136/bmjopen-2023-076547	37607785	0
Nutritional and Lifestyle Therapy for NAFLD in People with HIV	Review	1990	15	2023	10.3390/nu15081990	37111209	1
Clinical features and outcomes of elderly hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease, heart failure or both	Article	523-534	18	2023	10.1007/s11739-023-03207-w	36773107	5
An Overview of Hepatocellular Carcinoma Surveillance Focusing on Non-Cirrhotic NAFLD Patients: A Challenge for Physicians	Article	586	11	2023	10.3390/biomedicines11020586	36831120	5
Interaction between Lifestyle Changes and PNPLA3 Genotype in NAFLD Patients during the COVID-19 Lockdown	Article	556	14	2022	10.3390/nu14030556	35276911	10

** Autocertificated

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

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
1b Researchers' Contracts	90.000,00	0,00	90.000,00	60,00
2 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a Supplies	42.000,00	0,00	42.000,00	28,00
3b Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
3d Patient Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	4,00
4 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Publication Costs	7.500,00	0,00	7.500,00	5,00
6 Convegni	1.500,00	0,00	1.500,00	1,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	2,00
Total	150.000,00	0,00	150.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:
None

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

Budget Justification	
1b Researchers' Contracts	Principal Investigator contract to conduct the research: €30,000 per year for three years.
2 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a Supplies	To cover costs for: DNA extraction, reagents for qt-PCR (QuantStudio, Thermofisher) for telomere length, Genome-wide DNA methylation profiling by Infinium Human Methylation array platform (Illumina), reagents for bisulfite conversion, arrays to hybridize.
3b Model Costs	N/A
3c Subcontracts	N/A
3d Patient Costs	To cover insurance for procedures performed on enrolled subjects outside routine clinical practice (blood draws for DNA analysis).
4 IT Services and Data Bases	N/A
5 Publication Costs	To cover the costs of publishing articles in peer-reviewed journals.
6 Convegni	To cover conference fees to present project results at national and international scientific conferences.
7 Travels	To cover the costs of attending national and international scientific conferences.

 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

Principal Investigator Data

Cognome: Cinque
Nome: Felice
Genere: M
Codice fiscale: CNQFLC94A20H501G
Documento: Passaporto, Numero: YC5590374
Data di nascita: 20/01/1994
Luogo di nascita: Roma
Provincia di nascita: RM
Indirizzo lavorativo: Via Festa del Perdono, 7
Città: Milan
CAP: 20122
Provincia: MI
Email: cinque.felice@gmail.com
Altra email: felice.cinque@unimi.it
Telefono: +393452330024
Qualifica: Medico, Specialista in Medicina Interna, studente di dottorato
Struttura: null
Istituzione: null
Datore/ente di lavoro? Yes
Datore/ente di lavoro SSN? No
Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università degli studi di Milano
Nome istituzione SSN:
Tipo contratto: Borsista

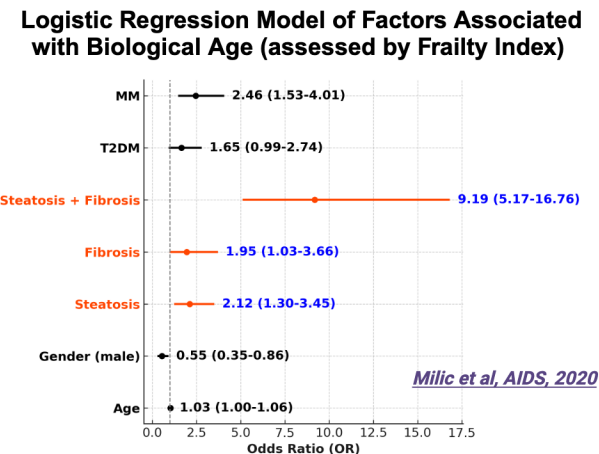
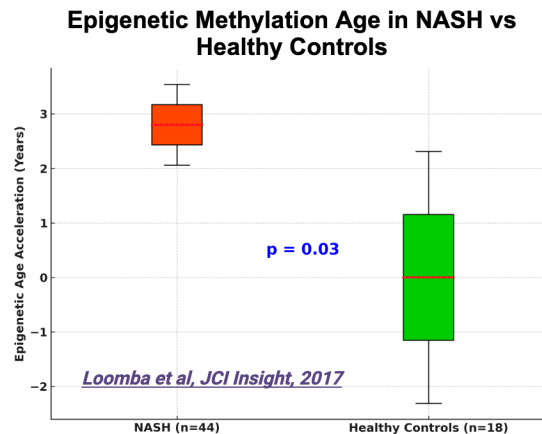
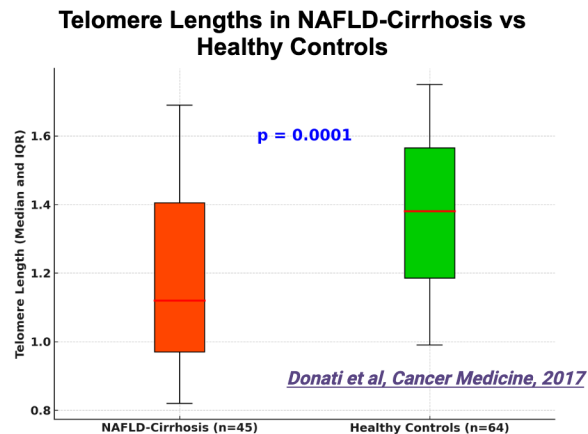
Con l'invio della presente proposta si dichiara che la stessa o parti significative di essa non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici o privati e che di conseguenza vi è assenza del c.d. doppio finanziamento ai sensi dell'art. 9 del Regolamento (UE) 2021/241, ossia che non ci sia una duplicazione 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 European 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: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study Project duration (months): 36
Project Code: SG-2024-12380829	Principal Investigator: Cinque Felice
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: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Project Acronym: TIME-HIV
Project Type: Starting grant	

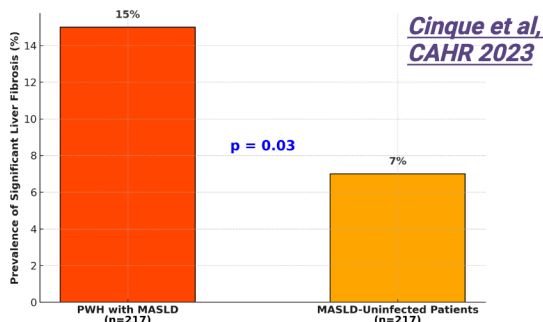
Project validation result

Message: Success

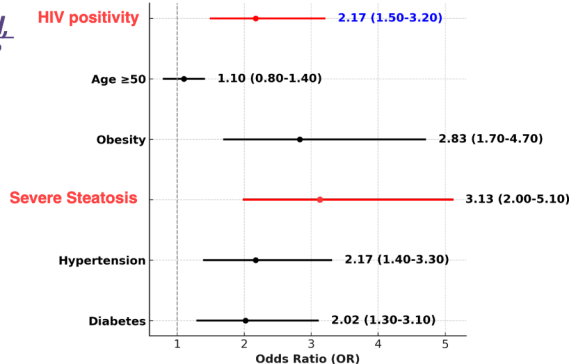


Literature Gap (Aim 1): Do PWH with MASLD, and those with MASLD and fibrosis, exhibit accelerated molecular aging compared to PWH without MASLD?

Prevalence of Significant Liver Fibrosis

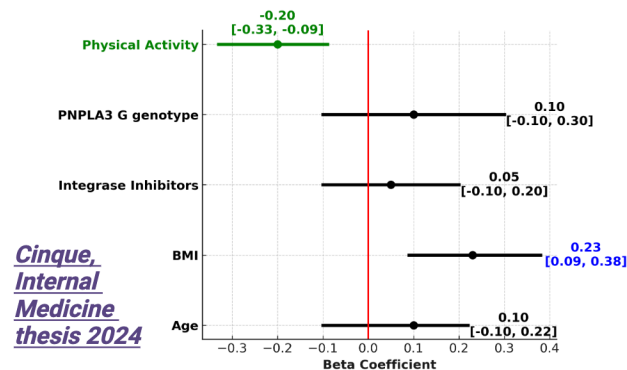


Logistic Regression Model of Factors Associated with Significant Liver Fibrosis



Literature Gap (Aim 2): Could accelerated molecular aging explain why PWH with MASLD exhibit greater liver fibrosis than uninfected MASLD patients?"

Linear Regression Model of Factors Associated with Leptin (associated with MASLD and fibrosis in PWH)



Literature Gap (Aim 3): Could reduced molecular aging explain the negative association between physical activity and MASLD in PWH?

Legend: BMI, Body Mass Index; CAHR, Canadian Association for HIV Research; MM, multimorbidity; MASLD, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; NAFLD, Non-alcoholic Fatty Liver Disease; NASH, Non-alcoholic SteatoHepatitis; PNPLA3, Patatin like phospholipase domain containing 3; PWH, People with HIV; T2DM, Type 2 Diabetes

Actions	Months																																			
	YEAR 1												YEAR 2												YEAR 3											
	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
Submission and approval by the ethical committee																																				
Patients screening, enrollment and data collection																																				
Interim analysis at progress checkpoints																																				
Statistical analysis																																				
Manuscript Drafting																																				
Community Engagement and Dissemination																																				



Il Consiglio di Amministrazione

DELIBERAZIONE CONSILIARE N. 10

SEDUTA DEL 27-03-2024

Presidente: Marco Giachetti

Consiglieri: Giorgio Bonassoli
Roberto Comazzi
Marina Gerini
Alessandra Kustermann
Fabio Mosca
Giuliano Rizzardini
Roberto Tassone

Con l'assistenza del Segretario Massimo Aliberti

Oggetto: RICOGNIZIONE ATTI E DELEGA AL DIRETTORE SCIENTIFICO PER LA SOTTOSCRIZIONE DI ATTI

Su proposta del Presidente Marco Giachetti

Con il parere favorevole del:

Direttore Generale: Matteo Stocco

Direttore Amministrativo: Elena Teresa Tropiano

Responsabile della SC Gestione Economico Finanziaria: Roberto Alberti

L'atto si compone di n. 5 pagine di cui n. // pagine di allegati parte integrante

I presente provvedimento è soggetto a pubblicazione all'Albo Pretorio.

[Atti n. ____/____]





IL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

RICHIAMATI

- la Legge Regionale 30.12.2009, n. 33, e s.m.i. riguardante il Testo unico delle Leggi Regionali in materia di sanità;
- il D.Lgs. 16 ottobre 2003 n. 288 "Riordino della disciplina degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico a norma dell'articolo 42, comma 1 della Legge 16 gennaio 2003 n. 3", come modificato dal D.Lgs. 23 dicembre 2022 n. 200;
- il D.M. del 29 dicembre 2004, con il quale il Ministro della Salute ha disposto, ai sensi degli artt. 2 e 3 del D.Lgs. 288/03, la trasformazione dell'IRCCS Ospedale Maggiore di Milano in Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena;
- la deliberazione del Consiglio di Amministrazione del 6 novembre 2009 n. 14, che modifica l'art. 1 dello Statuto della Fondazione, indicando la denominazione dell'Ente nel seguente modo: Fondazione IRCCS "Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico";
- la Legge 3 agosto 2022, n. 129 recante «*Delega al Governo per il riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, di cui al Decreto Legislativo 16 ottobre 2003, n. 288*»;
- il D.Lgs. n. 200 del 23 dicembre 2022, recante il «*Riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico*»;
- lo Statuto della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, approvato con deliberazione consiliare n. 275 del 26 luglio 2023, a seguito di approvazione di Regione Lombardia resa con deliberazione della Giunta Regionale XII/555 del 7 marzo 2023;
- la deliberazione consiliare n. 209 del 23.05.2022, recante "Presenza d'atto della nomina del Direttore Scientifico della Fondazione IRCCS – Prof. Fabio Blandini: insediamento e adempimenti conseguenti";
- la deliberazione n. 1 del 14.02.2024 recante "Insediamento del Consiglio di Amministrazione della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico";
- la deliberazione n. 2 del 14.02.2024 recante "Nomina del Presidente della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico";
- la deliberazione n. 6 del 4 marzo 2024 ad oggetto "Modalità di adozione dei Regolamenti";
- la deliberazione n. 7 del 4 marzo 2024 ad oggetto "Autorizzazione al Presidente a promuovere azioni giudiziarie e/o a resistere in giudizio";

RILEVATO che lo Statuto della Fondazione IRCCS, approvato con deliberazione consiliare n. 275 del 26 luglio 2023, delinea all'art. 14 l'ambito di competenza del Presidente, a cui spetta la Rappresentanza Legale dell'Ente, e agli artt. 16 e 17, rispettivamente, le competenze del Direttore Generale e del Direttore Scientifico;

CONSIDERATO che, nell'ambito delle rispettive competenze, l'Ordinamento prevede «*il coordinamento delle attività del direttore generale e quelle del direttore scientifico [...] al fine di assicurare l'integrazione dell'attività assistenziale e dell'attività di formazione con l'attività di ricerca per potenziarne l'efficacia nelle aree tematiche di afferenza*»;





RITENUTO quindi opportuno, ai fini della semplificazione e per agevolare i rapporti con soggetti terzi, nonché per garantire il coordinamento di cui sopra, d'individuare fra le attribuzioni di cui all'art. 17 dello Statuto gli atti di competenza del Direttore Scientifico, per i quali il medesimo è anche titolato alla sottoscrizione ai sensi dell'ordinamento vigente:

- a) presentazione di progetti di ricerca a Enti finanziatori;
- b) atti concernenti la rendicontazione di finanziamenti per la ricerca da presentare all'ente finanziatore (es. rendicontazione tramite workflow o regis al Ministero della Salute);
- c) convenzioni da stipularsi con il Ministero della Salute nell'ambito di progetti di Ricerca Corrente, Ricerca Finalizzata, Conto Capitale;
- d) accordi di finanziamento e accordi di partenariato per progetti Europei (*i.e. Grant Agreement e Consortium Agreement*);
- e) accordi di finanziamento con enti pubblici o privati, italiani o esteri, per la conduzione di progetti di ricerca e/o studi clinici (*i.e. Initiated investigator Study*);
- f) accordi di trasferimento materiale biologico (*i.e. Material Transfer Agreement*);
- g) accordi di trasferimento dati (*i.e. Data transfer agreement e Standard Contractual Clauses*);
- h) accordi di confidenzialità (*i.e. Non disclosure Agreement*);
- i) accordi di collaborazione con enti di ricerca (pubblici o privati) o partner industriale per la conduzione di progetti di ricerca e innovazione;
- j) contratti di ricerca commissionata;
- k) lettera di intenti (LOI) per la conduzione di progetti di ricerca;
- l) accordi di valorizzazione (con l'esclusione degli accordi di cessione dei brevetti);
- m) contratti di sperimentazione clinica e relativi addendum;
- n) contratti di servizio per attività di ricerca da stipularsi con società/enti già specificamente previsti nei protocolli di studio e/o nei progetti di ricerca;
- o) accordi per sponsorizzazione di eventi scientifici;
- p) convenzioni, accordi, protocolli di intesa da stipularsi con ogni altro Ente finanziatore, pubblico e privato, relativi a progetti di ricerca la cui gestione rientra nelle sue competenze, nel rispetto di quanto previsto dall'art. 12, comma 2, lett. k) dello Statuto della Fondazione;
- q) documenti e atti, compresi quelli notarili, che si dovessero eventualmente rendere necessari per la conduzione di progetti di ricerca scientifica (es. associazione temporanea di scopo);

PRECISATO che la sottoscrizione di atti che comportino un impegno di spesa dovrà essere preceduta da un apposito provvedimento autorizzativo adottato, secondo le specifiche attribuzioni, dal Direttore Generale ovvero dal Consiglio di Amministrazione;

PRESO ATTO della regolarità tecnica e della legittimità amministrativa del presente provvedimento;





A VOTI UNANIMI, espressi nelle forme di legge;

DELIBERA

per quanto esposto in premessa:

1. di dare atto di quanto descritto in premessa, parte integrante del presente provvedimento e conseguentemente d'individuare, a mero titolo esemplificativo, fra le attribuzioni di cui all'art. 17 dello Statuto gli atti di competenza del Direttore Scientifico, per i quali il medesimo è anche titolato alla sottoscrizione ai sensi dell'ordinamento vigente:
 - a) presentazione di progetti di ricerca a Enti finanziatori;
 - b) atti concernenti la rendicontazione di finanziamenti per la ricerca da presentare all'ente finanziatore (es. rendicontazione tramite workflow o regis al Ministero della Salute);
 - c) convenzioni da stipularsi con il Ministero della Salute nell'ambito di progetti di Ricerca Corrente, Ricerca Finalizzata, Conto Capitale;
 - d) accordi di finanziamento e accordi di partenariato per progetti Europei (*i.e. Grant Agreement e Consortium Agreement*);
 - e) accordi di finanziamento con enti pubblici o privati, italiani o esteri, per la conduzione di progetti di ricerca e/o studi clinici (*i.e. Initiated investigator Study*);
 - f) accordi di trasferimento materiale biologico (*i.e. Material Transfer Agreement*);
 - g) accordi di trasferimento dati (*i.e. Data transfer agreement e Standard Contractual Clauses*);
 - h) accordi di confidenzialità (*i.e. Non disclosure Agreement*);
 - i) accordi di collaborazione con enti di ricerca (pubblici o privati) o partner industriale per la conduzione di progetti di ricerca e innovazione;
 - j) contratti di ricerca commissionata;
 - k) lettera di intenti (LOI) per la conduzione di progetti di ricerca;
 - l) accordi di valorizzazione (con l'esclusione degli accordi di cessione dei brevetti);
 - m) contratti di sperimentazione clinica e relativi addendum;
 - n) contratti di servizio per attività di ricerca da stipularsi con società/enti già specificamente previsti nei protocolli di studio e/o nei progetti di ricerca;
 - o) accordi per sponsorizzazione di eventi scientifici;
 - p) convenzioni, accordi, protocolli di intesa da stipularsi con ogni altro Ente finanziatore, pubblico e privato, relativi a progetti di ricerca la cui gestione rientra nelle sue competenze, nel rispetto di quanto previsto dall'art. 12, comma 2, lett. k) dello Statuto della Fondazione;
 - q) documenti e atti, compresi quelli notarili, che si dovessero eventualmente rendere necessari per la conduzione di progetti di ricerca scientifica (es. associazione temporanea di scopo);





Il Consiglio di Amministrazione

2. di dare atto che la sottoscrizione di atti che comportino un impegno di spesa dovrà essere preceduta da un apposito provvedimento autorizzativo adottato, secondo le specifiche attribuzioni, dal Direttore Generale ovvero dal Consiglio di Amministrazione;
3. di stabilire che la presente deliberazione abbia immediata esecutività;
4. di disporre la trasmissione del presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 3-ter del d.lgs. n. 502/1992 e s.m. e dell'art. 12, comma 14 della L.R. n. 33/2009, così come modificata dalla L.R. n. 23/2015;
5. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo online dell'Azienda, dando atto che lo stesso è immediatamente esecutivo (art. 17 comma 6, L.R. n.33/2009 così come sostituito dall'art.1 della L.R. n.23/2015).

IL PRESIDENTE

Marco Giachetti

(Firmato digitalmente)





OGGETTO: PROGETTO DI RICERCA NELL'AMBITO DEL BANDO DELLA RICERCA FINALIZZATA 2024 – SEZIONE STARTING GRANT 2024 - COD. SG-2024-12380829 – CUP C43C26000250001 - DAL TITOLO: “THE INTERSECTION OF ACCELERATED AGING AND METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD) IN PEOPLE WITH HIV: TELOMERE ATTRITION AND INCREASED EPIGENETIC METHYLATION IN HIV-POSITIVE MASLD (TIME-HIV) STUDY”, DA SVOLGERSI PRESSO LA SC MEDICINA AD INDIRIZZO METABOLICO: ASSEGNAZIONE BORSA DI STUDIO AL DOTT. FELICE CINQUE – PRINCIPAL INVESTIGATOR.

IL DIRETTORE GENERALE

su proposta del Direttore f.f. della SC Gestione Attività Amministrativa Ricerca

PREMESSO che con nota protocollata del 02/04/2026 n. 0014128-E (all. 2), il Ministero della Salute ha comunicato l'approvazione della graduatoria relativa al Bando di ricerca finalizzata Starting Grant; riconoscendo un finanziamento al progetto di ricerca presentato dalla Fondazione IRCCS dal titolo: “The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study” con codice SG-2024-12380829, CUP C43C26000250001, P.I. Dott. Felice Cinque, da svolgersi presso la SC Medicina ad Indirizzo Metabolico della Fondazione IRCCS;

DATO ATTO che il finanziamento assegnato dal Ministero della Salute per la conduzione del progetto di cui in premessa è di importo pari a € 150.000,00;

PRESO ATTO che in conformità a quanto previsto nel bando ministeriale, lettera B.3 (Validazione dei progetti da parte dei destinatari istituzionali), la Fondazione IRCCS, in qualità di ente istituzionale beneficiario del grant, in caso di finanziamento del progetto, deve garantire l'attivazione di *“una borsa di studio di tipo esclusivo”* per il Principal Investigator del Progetto, qualora questi non sia già contrattualizzato;

PRESO ATTO altresì che l'attivazione della borsa di studio con il Principal Investigator è vincolante per la sottoscrizione della convenzione tra il Ministero della Salute ed il destinatario istituzionale e non necessita di ulteriore selezione pubblica, in conformità a quanto previsto nel bando ministeriale, lettera B.3 (Validazione dei progetti da parte dei destinatari istituzionali);

CONSIDERATO che la nota sopra citata prevede che al fine di dare avvio alla procedura di convenzionamento, sia inviata al Ministero della Salute una copia della lettera di assegnazione della borsa di studio assegnata al Principal Investigator;

DATO ATTO che il Dott. Felice Cinque, è risultato assegnatario del finanziamento sopra citato, presentato attraverso il nostro Ente, nell'ambito del Bando di Ricerca Finalizzata 2024 – Sezione B – Starting Grant, e che per la stessa borsa l'importo da attribuire è di complessivi € 126.000,00 per tre anni (durata del progetto) di cui € 90.000,00 da imputare al progetto e i restanti € 36.000,00 da imputare ai fondi SF101868 della stessa SC Medicina ad Indirizzo Metabolico;



TENUTO CONTO dell'istruttoria compiuta dalla Sig.ra Laura Berlingeri che ne ha attestato la completezza;

PRESO ATTO che il Dott. Massimo Aliberti, Direttore f.f. della SC Gestione Attività Amministrativa Ricerca, responsabile del presente procedimento, ne ha dichiarato la regolarità tecnica e la legittimità;

ACQUISITI i pareri del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Scientifico;

DECRETA

Per tutti i motivi in premessa indicati:

1. di assegnare la relativa borsa di studio al Dott. Felice Cinque, come Principal Investigator, per i motivi sopra citati, la cui decorrenza è subordinata all'effettivo inizio dell'attività di ricerca e contestuale registrazione della Convenzione con il Ministero della Salute, per l'importo complessivo di € 126.000,00 per tre anni (durata del progetto) di cui € 90.000,00 da imputare al progetto e i restanti € 36.000,00 da imputare ai fondi SF101868 della stessa SC Medicina ad Indirizzo Metabolico;
2. di dare atto che il Direttore della SC Economico Finanziaria, attesta la regolarità contabile e la registrazione a bilancio dei ricavi derivanti dal presente provvedimento, al conto 410102007002010010 (Contributi da Ricerca Finalizzata da Ministero della Salute), cod. progetto MI-0150 (SG-2024-12380829), cod. fin. RMIN527, nonché dei costi ai conti economici 510201015001020070 (Competenze borsisti) – 510201015001020080 (Oneri sociali borsisti) – 910101001001010130 (IRAP Ruolo personale non di ruolo), impegni 2026002703 - 2026002704 e impegno 2026002708 cod. prog. SF101868, cod. fin. SSF55, borsa di studio tema n. 1
3. di dare atto che il presente provvedimento è messo a disposizione del Collegio Sindacale, ai sensi dell'art. 3-ter del D.Lgs. n. 502/1992 e s.m. e dell'art. 12, comma 14 della L.R. n. 33/2009, così come modificata dalla L.R. n. 23/2015, mediante accesso all'intranet aziendale, nella sezione dedicata;
4. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo online dell'Azienda, dando atto che lo stesso è immediatamente esecutivo (art. 17 comma 6, L.R. n. 33/2009 così come sostituito dall'art.1 della L.R. n.23/2015);
5. di disporre l'invio del presente decreto alle Strutture interessate.

Firmato digitalmente
IL DIRETTORE GENERALE
(Dott. Matteo Stocco)



Regione
Lombardia

Comitato Etico Territoriale Lombardia 3
costituito ai sensi del D.M. SALUTE 30 gennaio 2023
nominato da Regione Lombardia
con DGR n. XII / 1873 del 12 febbraio 2024 e ss.mm.ii.

**RIF.: SEDUTA DEL 09 SETTEMBRE 2026 PRESIDUTA DAL PRESIDENTE
PROF. ALBERTO CORSINI**

Segreteria Tecnico Scientifica
ed Amministrativa
cetlombardia3@policlinico.mi.it

Gent.ma Prof.ssa
ANNA LUDOVICA FRACANZANI
DIRETTRICE
S.C. Medicina ad Indirizzo Metabolico
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
malattiemetaboliche@policlinico.mi.it
anna.fracanzani@policlinico.mi.it
anna.fracanzani@unimi.it

OGGETTO: Studio “L’INTERSEZIONE TRA INVECCHIAMENTO ACCELERATO E MALATTIA EPATICA STEATOSICA ASSOCIATA A DISFUNZIONE METABOLICA (MASLD) NELLE PERSONE CON HIV: ACCORCIAMENTO TELOMERICO E AUMENTATA METILAZIONE EPIGENETICA NELLA MASLD HIV-POSITIVA (STUDIO TIME-HIV)” [ID 7496 – TIME-HIV_ parere numero 7496_09.09.2026_P_bis]

Codice protocollo/Acronimo	TIME-HIV
Titolo dello studio	L’INTERSEZIONE TRA INVECCHIAMENTO ACCELERATO E MALATTIA EPATICA STEATOSICA ASSOCIATA A DISFUNZIONE METABOLICA (MASLD) NELLE PERSONE CON HIV: ACCORCIAMENTO TELOMERICO E AUMENTATA METILAZIONE EPIGENETICA NELLA MASLD HIV-POSITIVA (STUDIO TIME-HIV)
Disegno dello studio	STUDIO INTERVENTISTICO, NON FARMACOLOGICO, BIOLOGICO, MONOCENTRICO, NO PROFIT
Promotore	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Centro coordinatore	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Struttura sanitaria locale	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Unità Operativa locale	S.C. Medicina ad Indirizzo Metabolico
Sperimentatore Principale locale	ANNA LUDOVICA FRACANZANI

- In merito all’oggetto, il Comitato Etico Territoriale (CET) Lombardia 3 ha valutato i documenti di seguito riportati:
- Lettera di risposta all’approvazione con riserva datata 24 settembre 2026 e firmata dalla Prof.ssa Fracanzani PI dello Studio;
 - INFORMATIVA E MANIFESTAZIONE DEL CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI [E DI CATEGORIE PARTICOLARI DI DATI PERSONALI] PER SPERIMENTAZIONI CLINICHE ai sensi dell’art. 13 del Regolamento n. 2016 / 679/ UE (GDPR) e della normativa privacy nazionale vigente /Versione n. 2.0 del 24/09/2026 (versione clean e track changes);

- Foglio Informativo e Dichiarazione di Consenso Informato per il paziente adulto in grado di esprimere autonomamente il consenso Versione n. 2.0 del 24/09/2026 (versione clean e track changes);

Nella medesima seduta il CET Lombardia 3 ha sciolto le riserve espresse nella seduta del 9 settembre 2026 esprimendo a maggioranza

APPROVAZIONE

alla realizzazione dello studio affidando ai competenti uffici il perfezionamento della procedura amministrativa di autorizzazione, il CET Lombardia 3 rammenta che:

- la sperimentazione clinica nell'uomo dovrà essere eseguita secondo i principi etici fissati nella dichiarazione di Helsinki e che tutte le fasi della stessa dovranno essere predisposte, attuate e descritte seguendo i principi della Buona Pratica Clinica;
- dovrà essere comunicato/a questo Comitato Etico, secondo le modalità previste dalla normativa vigente, ogni evento avverso serio e/o ogni reazione inattesa che si manifestino nel corso dello studio;
- lo studio potrà essere avviato solo dopo l'autorizzazione all'attivazione da parte del Rappresentante Legale della struttura sanitaria coinvolta;
- le procedure messe in opera durante lo studio non dovranno discostarsi da quelle previste nel protocollo approvato;
- il Comitato Etico dovrà essere informato di ogni successivo emendamento al protocollo e interpellato ove si presenti la necessità di una nuova valutazione degli aspetti etici dello studio;
- il Comitato Etico andrà informato anche sulle date di effettivo inizio e conclusione dello studio nonché sull'andamento dello stesso;
- si rammenta inoltre che ogni studio di ricerca che coinvolga soggetti umani deve essere registrato in una banca dati accessibile al pubblico (ad esempio ClinicalTrials.gov) prima dell'arruolamento del primo paziente e, successivamente, dovranno essere resi pubblici in modo tempestivo i risultati dello studio, come previsto dalla Dichiarazione di Helsinki paragrafo "Registrazione della ricerca e pubblicazione e divulgazione dei risultati", punti 35-36.

Nota: il parere espresso dal CET Lombardia 3 è a maggioranza per l'astensione dell'Ing. Paolo Cassoli, dipendente del Promotore Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico [Art. 15 – Incompatibilità e astensioni dalle votazioni del Regolamento di funzionamento dei Comitati Etici Territoriali (CET) della Regione Lombardia].

Milano, li 02.10.2026



ALBERTO
CORSINI
UNIVERSITA'
DEGLI STUDI
DI MILANO
03.10.2026
08:22:27
GMT+02:00

12 Presidente
(Prof. Alberto Corsini)



Direzione Scientifica

Direttore Scientifico: **Prof. Fabio Blandini**

Tel. 02 5503 8337-8377

mail: direzionescientifica@policlinico.mi.it | pec: direzione.scientifica@pec.policlinico.mi.it

Al Ministero della Salute

Dipartimento della Prevenzione

Della Ricerca e delle Emergenze Sanitarie

Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione
in Sanità

Oggetto: Dichiarazione relativa ai dati del Rappresentante Legale della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Il sottoscritto Fabio BLANDINI, nato a MESSINA il 02/05/1962, Codice Fiscale BLNFBA62E02F1585, sede legale in Via Francesco Sforza 28, 20122 Milano, C.F. e P.I 04724150968, in qualità di organo titolare del potere di impegnare l'Amministrazione/Legale Rappresentante della Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, con Delibera Consiliare n. 10 del 27/03/2024,

DICHIARA

ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R. n. 445/2000, sotto la propria responsabilità e consapevole delle sanzioni penali previste dall'art. 76 del medesimo decreto in caso di dichiarazioni mendaci:

-di essere in possesso dei poteri necessari per rappresentare legalmente l'organizzazione sopra indicata;

-che i dati sopra riportati sono veritieri e aggiornati;

FIRMA DEL DIRETTORE SCIENTIFICO

PROF.FABIO BLANDINI

(per conto del Legale Rappresentante Arch. Marco Giachetti
Deliberazione Consiliare n. 10 del 27/03/2024)

Documento sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art. 21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82





Presidenza del Consiglio dei Ministri
-Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica -

CUP ASSEGNATO AL PROGETTO	C43C26000250001
--DESCRIZIONE DEL PROGETTO--	
Localizzazione	Comune di MILANO (MI)
Descrizione sintetica del progetto	FONDAZIONE IRCCS CA GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO UNITA ORGANIZZATIVA*SG-2024-12380829
Anno di decisione	2026
Descrizione intervento	SG-2024-12380829
Strumento di programmazione	ASSENTE
Legge Obiettivo	N
Ente	FONDAZIONE IRCCS CA GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO UNITA ORGANIZZATIVA
Denominazione del progetto	SG-2024-12380829 TIME-HIV
--CARATTERISTICHE DEL CUP--	
Cumulativo	No
Provvisorio	No
Tipologia relativa allo stato Master (Normale: non è Master né è associato ad alcun Master, Master: progetto Master, Collegato: progetto associato ad un Master)	Normale
Stato	Attivo
--ANAGRAFICA DEL SOGGETTO--	
Soggetto Richiedente	FONDAZIONE IRCCS - CÀ GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
Concentratore	N
Soggetto Titolare	FONDAZIONE IRCCS - CÀ GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
Categoria Soggetto Titolare	ENTI PRODUTTORI DI SERVIZI SANITARI
Unità Organizzativa	DIREZIONE SCIENTIFICA
--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

Contatti:

Sito <http://www.programmazioneeconomica.gov.it/sistema-mipcup/>

Numero verde Help-Desk CUP 800.811.172

Tipologia Operazione	NO	
Costo totale del progetto (in euro)	150.000,00	
Importo in lettere in euro	centocinquantamila	
Tipologia copertura finanziaria	STATALE	
Importo del finanziamento pubblico richiesto/assegnato (in euro)	150.000,00	
Importo in lettere in euro	centocinquantamila	
--ALTRI DATI--		
Data generazione completo	03/04/2026	
--INDICATORI--		
Codice indicatore	Descrizione	Tipologia indicatore
00	da assegnare	FISICO

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024	Titolo progetto: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Codice progetto SG-2024-12380829	Destinatario Istituzionale: Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico

DATI DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR E DEL TUTOR

PRINCIPAL INVESTIGATOR (PI)

Nome	Cognome	Data di nascita	Codice Fiscale
Felice	Cinque	20/01/1994	CNQFLC94A20H501G
Telefono	Fax	E-mail	Cellulare
3452330024		cinque.felice@gmail.com	3452330024

RIFERIMENTI PROFESSIONALI DEL PI

Istituzione presso cui il PI svolgerà il progetto	Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico
Borsa di studio	allegare al presente modulo copia dell'atto convenzionale di attivazione borsa tra il DI e il PI
Data sottoscrizione della borsa di studio	
Sede di svolgimento del Progetto	SC Medicina ad Indirizzo Metabolico

TUTOR DEL PI (se previsto. In ogni caso il tutor non è a carico dei fondi ministeriali)

Nome	Cognome	Data di nascita	Codice Fiscale
Anna Ludovica	Fracanzani	26/06/1960	FRCNLD60H66G224A
Telefono	Fax	E-mail	Cellulare
3355443981		anna.fracanzani@policlinico.mi.it	3355443981

RIFERIMENTI PROFESSIONALI DEL TUTOR

Datore di Lavoro	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano
Sede Datore di lavoro	Via F. Sforza 35
Posizione presso Datore di Lavoro	Direttore SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Professore Ordinario di Medicina Interna
Istituzione SSN	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Posizione attuale nel SSN	Direttore SC Medicina ad Indirizzo Metabolico
Indirizzo lavoro	Via F. Sforza 35

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024	Titolo progetto: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Codice progetto SG-2024-12380829	Destinatario Istituzionale: Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico

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 sperim. animale	
Numero autorizzazione sperim. animale	
Durata in mesi sperim. animale	
Tipo animali sperim. animale	
Numero animali sperim. animale	
Ulteriori Enti finanziatori del progetto di sperimentazione animale	

Allegare al presente modulo il decreto di autorizzazione alla sperimentazione animale

Nel caso in cui la denominazione del progetto sia diversa dal titolo del progetto da finanziare oppure il responsabile della sperimentazione animale non risulta elencato tra i ricercatori partecipanti al progetto da finanziare, si prega allegare autodichiarazione legale 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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024	Titolo progetto: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Codice progetto SG-2024-12380829	Destinatario Istituzionale: Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico

COMITATO ETICO

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

Titolo Progetto sottomesso al Comitato etico	L'intersezione tra invecchiamento accelerato e malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) nelle persone con HIV: accorciamento telomerico e aumentata metilazione epigenetica nella MAS
Comitato Etico di riferimento principale	
Data parere del Comitato Etico Principale	
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 che presenta il progetto al Comitato Etico	Prof.ssa Anna Ludovica Fracanzani
Istituzione di appartenenza del responsabile che presenta il progetto al Comitato Etico	Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico

Allegare al presente modulo il parere del Comitato Etico.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024	Titolo progetto: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Codice progetto SG-2024-12380829	Destinatario Istituzionale: Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico

DICHIARAZIONE DEL RAPPRESENTANTE LEGALE DEL DESTINATARIO ISTITUZIONALE SULLA POSIZIONE LAVORATIVA DEL PRINCIPAL INVESTIGATOR (PI) E SULLA SEDE DI SVOLGIMENTO DEL PROGETTO STARTING GRANT

Il/La sottoscritto/a **FABIO BLANDINI** nato/a a **Messina** il **02/05/1962**
in ossequio agli adempimenti di cui al Bando Ricerca Finalizzata 2024, in qualità di
Rappresentante legale del Destinatario Istituzionale direttore scientifico (delegato dal Rappresentante legale Arch. Marco Giachetti in ossequio alla Deliberazione Consiliare n.10 del
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: **Felice Cinque**
- e che la borsa di studio prevede che il PI non abbia in essere altri rapporti di lavoro durante il progetto;
- il PI svolgerà le attività del progetto presso la seguente struttura afferente a questo Destinatario Istituzionale: **Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico**
- Denominazione Struttura/Ente dove sarà svolta la ricerca : **Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico**
- Unità operativa dove sarà svolta la ricerca : **Medicina ad Indirizzo Metabolico**
- Indirizzo dell'unità operativa: **Via F. Sforza 3, 20122, Milano (MI)**
- La ricerca verrà svolta dal PI con rapporto di esclusività.

UNITA' OPERATIVA (U.O.) PRESSO CUI VIENE SVOLTA LA RICERCA

Denominazione dell'Istituzione	Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico		
Unità operativa presso cui sarà svolto il progetto	SC Medicina ad Indirizzo Metabolico		
Indirizzo dell'Unità operativa	Via F. Sforza 35, 20122, Milano (MI)		
	Telefono	Fax	E-mail
	0255033784		ambulatorio.epatologia@policlinico.mi.it

Firma del rappresentante legale del destinatario istituzionale



FABIO BLANDINI
24.06.2026
09:19:12
GMT+01:00

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024	Titolo progetto: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Codice progetto SG-2024-12380829	Destinatario Istituzionale: Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico

BUDGET SINTETICO – FINANZIAMENTO A CARICO DEL MOH

VOCI DI SPESA	RIPARTIZIONE FINANZIAMENTO
1. Personale a Contratto (borsista)	€90.000,00
2. Attrezzature (Leasing-Affitto) (Equipment)	€0,00
3. Consumi (Consumables)	€48.000,00
4. Elaborazione Dati (IT Services and Data Bases)	€0,00
5. Pubblicazioni (Publication Costs)	€7.500,00
6. Convegni	€1.500,00
7. Missioni (Travels)	€3.000,00
TOTALE	€150.000,00

BUDGET ANALITICO TOTALE

COSTI	BUDGET TOTALE	COFINANZIAMENTI	COSTI A CARICO DEL MOH
1a. PERSONELL- Staff Salary	€0,00		NOT PERMITTED
1b. PERSONELL - Researchers Contracts (borsista)	€90.000,00		€90.000,00
2. Equipment (Leasing- Rent)	€0,00		€0,00
3a. CONSUMABLES- Supplies	€42.000,00		€42.000,00
3b. CONSUMABLES Model Costs	€0,00		€0,00
3c. CONSUMABLES Subcontracts	€0,00		€0,00
3d. CONSUMABLES Patient costs	€6.000,00		€6.000,00
4. IT Services and Data Bases	€0,00		€0,00
5. Publication Costs	€7.500,00		€7.500,00
6. Convegni ⁽¹⁾	€1.500,00		€1.500,00
7. Travels ⁽²⁾	€3.000,00		€3.000,00
Total	€150.000,00		€150.000,00

¹ sono considerate eleggibili sui fondi ministeriali solo le spese di iscrizione a convegni, conformi a quanto indicato al punto 1.3. della sezione B del bando ricerca finalizzata 2024.

²a tale voce vanno imputate le spese di viaggio e soggiorno sostenute dai ricercatori per la partecipazione a convegni. Tali spese saranno considerate eleggibili solo se rispondenti ai requisiti di cui al punto 1.3 della sezione B del bando ricerca finalizzata 2024.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione Generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità BANDO RICERCA FINALIZZATA 2024	Titolo progetto: The Intersection of Accelerated Aging and Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People with HIV: Telomere Attrition and Increased Epigenetic Methylation in HIV-Positive MASLD (TIME-HIV) Study
Codice progetto SG-2024-12380829	Destinatario Istituzionale: Fondazione Ca'Granda – Ospedale Maggiore Policlinico

FINANZIAMENTO MOH – UTILIZZO - Unità operativa presso cui si svolge la ricerca:

1b. Expertise of researchers contracts (borsista): Contratto del Principal Investigator per condurre la ricerca: 30.000 € all'anno per tre anni.
2. Equipment (Leasing-Rent): /
3a. Supplies: Per coprire i costi di: estrazione del DNA, reagenti per qPCR (QuantStudio, Thermo Fisher) per la misurazione della lunghezza dei telomeri, profilazione della metilazione del DNA su scala genome-wide mediante piattaforma Infinium Human Methylation array (Illumina), reagenti per la conversione con bisolfito, e array per l'ibridazione.
3b. Model Costs: /
3c. Subcontracts: /
3d. Patient costs: Per coprire l'assicurazione per le procedure eseguite sui soggetti arruolati al di fuori della pratica clinica routinaria (prelievi di sangue per analisi del DNA).
4. IT Services and Data Bases: /
5. Publication Costs: Per coprire i costi di pubblicazione di articoli su riviste sottoposte a revisione paritaria.
6. Convegni⁽¹⁾: Per coprire le spese di iscrizione ai congressi per presentare i risultati del progetto in conferenze scientifiche nazionali e internazionali.
7. Travels⁽²⁾: Per coprire i costi di partecipazione a conferenze scientifiche nazionali e internazionali.

¹ sono considerate eleggibili sui fondi ministeriali solo le spese di iscrizione a convegni, conformi a quanto indicato al punto 1.3 della sezione B del bando ricerca finalizzata 2024.

²a tale voce vanno imputate le spese di viaggio e soggiorno sostenute dai ricercatori per la partecipazione a convegni. Tali spese saranno considerate eleggibili solo se, rispondenti ai requisiti di cui al punto 1.3 della sezione B del bando ricerca finalizzata 2024.