

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Delibera n. 473 del 23/5/2023

Proposta n. 522 del 2023

Oggetto: PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA- PNRR - MISSIONE 6 COMPONENTE 2 INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN – PROGETTO “IDENTIFICATION OF COMMON PATHOGENIC MECHANISMS DRIVING SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF THE ANOGENITAL TRACT AND HEAD&NECK REGION TO DEVELOP OVERARCHING THERAPEUTIC STRATEGIES”. COD. PROGETTO PNRR-MAD-2022-12376570– PRESA D’ATTO AMMISSIONE A FINANZIAMENTO E PARTECIPAZIONE DI AOUP PARTNER QUALE UO 2 – CAPOFILIA ISTITUTO NAZIONALE TUMORI IRCCS - FONDAZIONE GIOVANNI PASCALE– CODICE CUP DERIVATO D53C22004170006 – CODICI AZIENDALI: CAP PNRR0308 - CDC 03080103 – UDP 0308PNRR – FONDI NEXTGENERATIONEU

Responsabile del Procedimento: Botrini Franca

Dirigente: Botrini Franca

Struttura competente: U.O. MARKETING, PROGETTI SPECIALI E CONVENZIONI ATTIVE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

(L.R.T. 24/02/2005, n.40)

Deliberazione del Direttore Generale

Struttura organizzativa proponente: U.O. MARKETING, PROGETTI SPECIALI E CONVENZIONI ATTIVE

Responsabile del procedimento: Dr.ssa Franca Botrini
(Documento Firmato Digitalmente)

Il Dirigente: Dr.ssa Franca Botrini
(Documento Firmato Digitalmente)

OGGETTO: Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza- **PNRR** - Missione 6 Componente 2 Investimento 2.1 Valorizzazione e Potenziamento della Ricerca Biomedica del SSN – Progetto “*Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutic strategies*”. Cod. progetto PNRR-MAD-2022-12376570– Presa d’atto ammissione a finanziamento e partecipazione di AOUP PARTNER quale UO 2 – CAPOFILA Istituto Nazionale Tumori IRCCS - Fondazione Giovanni Pascale– Codice CUP derivato D53C22004170006 – Codici Aziendali: CAP PNRR0308 - CDC 03080103 – UDP 0308PNRR – FONDI NextGenerationEU

IL DIRETTORE U.O. MARKETING, PROGETTI SPECIALI E CONVENZIONI ATTIVE

Richiamati:

- il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza e stabilisce gli obiettivi del dispositivo, il suo finanziamento, le forme di finanziamento dell'Unione erogabili nel suo ambito e le regole di erogazione di tale finanziamento;
- il D.L. del 31 maggio 2021, n. 77, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n.108 avente ad oggetto “*Governance del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure*”, il quale definisce il quadro normativo nazionale finalizzato a semplificare e agevolare la realizzazione dei traguardi e degli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR);

Rilevato che il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza articola la Missione 6 Salute nelle due componenti:

- C1. Reti di prossimità, strutture intermedie e telemedicina per l’assistenza sanitaria territoriale - Affidata al Coordinamento del Ministero della Salute per il tramite dell’Agenas;
- C2. Innovazione, ricerca e digitalizzazione del servizio sanitario nazionale - Affidata al coordinamento diretto del Ministero della Salute, al cui interno è previsto l’investimento 2.1 “*Valorizzazione della ricerca biomedica del SSN*”;

Preso atto che in attuazione del PNRR, nell’ambito della componente 2 - investimento 2.1 “*Valorizzazione della ricerca biomedica del SSN*”

- in data 20/4/2022, il Ministero della Salute pubblicava “*Avviso per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell’ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC); 2. Malattie Rare (MR); 3. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 3.1 Fattori di rischio e prevenzione 3.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia*”;
- in tale contesto, l’Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale ha presentato il progetto di ricerca candidato a finanziamento 3.Malattie Croniche non trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

socio-assistenziali con codice progetto PNRR-MAD-2022-12376570 dal titolo “*Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutics strategies*” individuando quale Principal Investigator della ricerca la Dott.ssa Maria Lina Tornesello;

- che l'anzidetto progetto prevede il coinvolgimento di questa Azienda Ospedaliero Universitaria quale Unità Operativa (UO) 2 partecipante, tramite il Prof. Mauro Pistello, Direttore UO Virologia, nel ruolo di Principal Collaborator e Responsabile UO2 e il Dott. Gabriele Naldini, Direttore della SOD Chirurgia Proctologica e Perineale nel ruolo di Principal Collaborator e di altro personale dirigente medico afferente ad altre strutture sanitarie;

Dato atto che il Progetto denominato “*Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutics strategies*” è stato valutato positivamente e che è stato ammesso a finanziamento, come da comunicazione del Ministero della Salute a mezzo WorkFlow ricerca, per un importo complessivo di € 960.000,00 (Euro novecentosessantamila/00) a fronte di un budget complessivo di Euro 1.112.280,00 (Euro unmilionecentododicimila duecentottanta/00);

Richiamata la convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione Generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della Salute, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale e il Principal Investigator della ricerca, la Dott.ssa Maria Lina Tornesello (Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale) per la regolamentazione dello svolgimento del progetto dal titolo “*Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutics strategies*” che vede il coinvolgimento delle Unità Operative sotto indicate, come da progetto allegato alla citata convenzione:

UO 1 – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Giovanni Pascale (CAPOFILA)

UO 2 – AOUP Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (PARTNER)

UO 3 – Università del Piemonte Orientale (PARTNER)

UO 4 – IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari (PARTNER)

Rilevato che il progetto approvato individua quale Unità Operativa 2 l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, con il Prof. Mauro Pistello, Direttore della UO Virologia, quale Principal Collaborator - Responsabile UO 2 e che il budget di spesa previsto in favore della Unità Operativa 2 risulta essere pari ad Euro 284.400,00 di cui Euro 240.000,00 a carico del finanziamento ed Euro 44.400,00 quale cofinanziamento come da tabella di dettaglio sotto riportata:

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	44.400,00	44.400,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	65.000,00	0,00	65.000,00	27,08
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	140.000,00	0,00	140.000,00	58,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	6.500,00	0,00	6.500,00	2,71
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50

Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50
10 Overheads	16.500,00	0,00	16.500,00	6,88
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	284.400,00	44.400,00	240.000,00	100,00

Dato atto che il budget risulta ripartito tra le diverse voci di spesa a fronte delle seguenti corrispondenti esigenze progettuali manifestate dal Responsabile UO 2:

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff participants are recipient of salaries from public Institutions performing research activities in biomedical and clinical fields
2 Researchers' Contracts	Financial support is for 3 researchers with 100% effort on the project: one will select patients and help in surgical procedures (2-years fellowship) and two researchers (1-year fellowship each) for statistical analyses and on the CRISPR experiments
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Reagents for cell biology (general cell culture media, growth factors, antibiotics, fetal calf serum, etc). Reagents for molecular biology (cell transfection and transduction, gene editing, cloning, nucleic acid extraction, amplification, etc.). Reagents
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Not applicable
7 Travels	Travel expenses and registration fees to participate in National/International meeting in the field of the project for results dissemination
8 Publication Costs	Publication costs in peer reviewed journals
9 Dissemination	Organization of a National/International conference on the field of the project for results dissemination
10 Overheads	As requested for this proposal, the Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana will apply a 7% overhead for administrative processing of this research grants
11 Coordination Costs	Not applicable

Rilevato che da specifica comunicazione del Responsabile UO 2 (agli atti), le strutture sanitarie aziendali coinvolte nella realizzazione delle attività progettuali mediante utilizzo delle risorse finanziarie imputate alle voci di spesa sopra indicate sono la UO Anatomia Patologica 1 – direttore Prof. A.G. Naccarato, la SOD Chirurgia Proctologica e Perineale – direttore dott. G. Naldini - cui afferisce la dott.ssa Claudia Menconi, la UO Malattie Infettive – direttore Prof. M. Falcone – cui afferisce la dott.ssa Laura Del Bono e che la voce di spesa “salary staff” è da intendersi come ore/lavoro delle risorse umane già presenti in azienda (prof. Mauro Pistello, dott. Gabriele Naldini, dott.ssa Laura Del Bono);

Considerato in particolare che la convenzione attuativa tra il Ministero della Salute, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale e il Principal Investigator (allegata al presente atto), ricevuta dallo stesso Capofila,

disciplina i rapporti e gli obblighi delle parti nonché le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento che saranno declinate nell'Accordo da sottoscrivere tra il Capofila – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale - e i Partners tra i quali anche l'AOUP;

Dato atto che per l'avvio e la gestione del progetto ammesso a finanziamento questa Azienda ha provveduto ad acquisire, per il tramite del Responsabile UO 2, il CUP derivato D53C22004170006, collegato al CUP Master H63C22000430006 già acquisito dall'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale e che per la corretta imputazione di tutti i fattori produttivi necessari per la realizzazione della progettualità oggetto del presente atto sono stati creati, dalla UO Gestioni Economiche e Finanziarie, i codici aziendali CAP PNRR0308 - CDC 03080103 – UDP 0308PNRR;

Preso atto che l'attività di ricerca è da svolgersi nell'arco temporale di 24 mesi dalla vigenza della convenzione con inizio delle attività progettuali dal 19.05.2023;

Atteso che il Responsabile UO 2, nell'ambito della gestione delle attività progettuali, dovrà garantire che tutte le attività, vengano svolte nel rispetto delle disposizioni previste dal corpus normativo vigente in tema di Protezione dei Dati Personali dal Regolamento Europeo GDPR 2016/679 (*General Data Protection Regulation*);

Ritenuto necessario, pertanto:

- prendere atto dell'avvenuta ammissione a finanziamento del progetto in oggetto e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 2 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;
- demandare l'attuazione delle attività in esso previste a carico del Responsabile Unità Operativa 2, Prof. Mauro Pistello, direttore UO Virologia, con il coinvolgimento della Dott.ssa Laura Del Bono e del Dott. Gabriele Naldini, nel ruolo di Research Collaborator e delle strutture sanitarie aziendali sopra richiamate nonché del personale strutturato sopra citato;
- ratificare la sottoscrizione delle dichiarazioni rese ai sensi dell'art.4 lett b) e c) della convenzione attuativa citata (acquisita agli atti dell'ufficio proponente), di *"Mancato ricorrere di ulteriori finanziamenti relativi alle medesime attività oggetto del progetto finanziato"* e di *"accettazione dei termini della convenzione attuativa"* da parte del Direttore Generale e del Responsabile dell'Unità Operativa 2 al progetto in oggetto predisposta ed inviata al destinatario istituzionale con nota del 16/02/2023;

Ritenuto opportuno conferire al presente atto l'immediata eseguibilità, ai sensi dell'art. 42 c.4 della L.R.T. n. 40/2005 e ss.mm.ii., al fine di consentire l'avvio degli adempimenti necessari alle attività progettuali;

PROPONE

Per i motivi in premessa citati e che qui si intendono integralmente richiamati:

1. di prendere atto dell'avvenuta ammissione a finanziamento del progetto Malattie Croniche non trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice progetto - PNRR-MAD-2022-12376570 - dal titolo *"Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutics strategies"* e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 2 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;
2. di prendere atto della convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della salute, l'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale, il Principal Investigator della ricerca Dott.ssa Maria Lina Tornesello per la regolamentazione del progetto dal titolo *"Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutics strategies"* di cui al punto che precede, a seguito di ammissione a finanziamento a valere sui fondi **PNRR 2022** – Fondi NextGenerationEu, da svolgersi tra i centri interessati e tra questi presso l'AOUP quale Unità Operativa partecipante 2 ed in particolare presso la UO Virologia con il coinvolgimento delle UUOO Anatomia Patologica 1, Malattie Infettive e della SOD Chirurgia Proctologica e Perineale;
3. di prendere atto che, ai sensi dell'art.4 della convenzione attuativa, l'attività di ricerca del progetto deve svolgersi nell'arco temporale di 24 mesi della vigenza della convenzione, salvo proroga, con inizio dal 19/05/2023;

4. di ratificare la disponibilità alla partecipazione e la sottoscrizione delle dichiarazioni rese ai sensi dell'art. 4 lett b) e c) della convenzione attuativa citata (acquisita agli atti dell'ufficio proponente), di *"Mancato ricorrere di ulteriori finanziamenti relativi alle medesime attività oggetto del progetto finanziato"* e di *"accettazione dei termini della convenzione attuativa"*, da parte del Direttore Generale e del Responsabile dell'Unità Operativa 2 partecipante al progetto in oggetto, Prof. Mauro Pistello, di cui alla nota del 16/02/2023 (agli atti);
5. di prendere atto che il finanziamento dedicato per l'esecuzione delle azioni di progetto, in favore di questa Azienda, è pari a un importo complessivo di Euro 240.000,00 a fronte di un budget totale di Euro 284.400,00 da imputare come di seguito indicato (tabella a pag. 54 del progetto) precisando che la misura del cofinanziamento pari ad Euro 44.400,00 è da intendersi come ore/lavoro delle risorse umane, già presenti in azienda ed individuate nel Prof. Mauro Pistello, direttore UO Virologia, nella dott.ssa Laura Del Bono afferente alla UO Malattie Infettive e nel dott. Gabriele Naldini direttore SOD Chirurgia Proctologica e Perineale;

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	44.400,00	44.400,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	65.000,00	0,00	65.000,00	27,08
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	140.000,00	0,00	140.000,00	58,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	6.500,00	0,00	6.500,00	2,71
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50
10 Overheads	16.500,00	0,00	16.500,00	6,88
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	284.400,00	44.400,00	240.000,00	100,00

6. di prendere atto del suddetto finanziamento a fronte delle seguenti corrispondenti esigenze progettuali manifestate dal Responsabile UO 2:

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff participants are recipient of salaries from public Institutions performing research activities in biomedical and clinical fields
2 Researchers' Contracts	Financial support is for 3 researchers with 100% effort on the project: one will select patients and help in surgical procedures (2-years fellowship) and two researchers (1-year fellowship each) for statistical analyses and on the CRISER experiments
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable

3b Supplies	Reagents for cell biology (general cell culture media, growth factors, antibiotics, fetal calf serum, etc). Reagents for molecular biology (cell transfection and transduction, gene editing, cloning, nucleic acid extraction, amplification, etc.). Reagents
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Not applicable
7 Travels	Travel expenses and registration fees to participate in National/International meeting in the field of the project for results dissemination
8 Publication Costs	Publication costs in peer reviewed journals
9 Dissemination	Organization of a National/International conference on the field of the project for results dissemination
10 Overheads	As requested for this proposal, the Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana will apply a 7% overhead for administrative processing of this research grants
11 Coordination Costs	Not applicable

7. di demandare ai competenti uffici amministrativi ogni adempimento finalizzato all'acquisizione delle risorse necessarie all'avvio delle attività progettuali anche nelle more di ricezione dell'erogazione a titolo di anticipazione da parte del Capofila- Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale secondo le modalità stabilite dalle vigenti procedure aziendali, ivi compresa la procedura aziendale n.202 per la gestione dei contributi finalizzati, e nel rispetto delle disposizioni in particolare degli artt. 5 e 6 della convenzione attuativa sottoscritta;
8. di demandare alla UO Politiche e Gestione delle Risorse Umane l'attuazione delle attività di acquisizione del personale previste dalle tabelle di cui innanzi, a seguito della ricezione previa, ove occorra, interlocuzione con il Prof. Mauro Pistello, della specifica richiesta utilizzando i codici aziendali appositamente creati e riportati in oggetto;
9. di demandare alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DMP, alla UO Patrimonio, Gare e Servizi e ad ogni altra eventuale UO/struttura/funzione aziendale responsabile di spesa, in base alle rispettive competenze individuate dalla DOA 01, l'attuazione delle attività di approvvigionamento previste dalla tabella di cui innanzi, a seguito della ricezione previa interlocuzione con il Prof. Mauro Pistello, delle esigenze effettive correlate alle attività progettuali della ricerca, e a valere sulle risorse assegnate a questa Azienda, utilizzando i codici aziendali appositamente creati dalla UO Gestioni Economiche e Finanziarie e riportati in oggetto e nel rispetto delle disposizioni e procedure per l'esecuzione dei contratti di cui ai citati artt. 5 e 6 della convenzione attuativa già sottoscritta;
10. di demandare altresì all'UO Gestioni Economiche e Finanziarie ogni adempimento di competenza in materia di fatture/note (attive e passive) e di pagamenti e incassi;
11. di precisare, con peculiare riguardo alle pubblicazioni scientifiche, la cui relativa voce di spesa è attribuita alla responsabilità della UO Relazioni con il Pubblico, di cui alla voce 8 delle tabelle di cui innanzi, che le stesse dovranno fare espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice del progetto in oggetto, anche ai fini di eleggibilità dei relativi costi, così come previsto dagli artt. 13 e 14 della convenzione attuativa già sottoscritta;
12. di individuare il Prof. Mauro Pistello, direttore UO Virologia, quale Responsabile Scientifico dell'esecuzione delle attività progettuali;
13. di dare atto che tutti i costi attinenti al progetto devono essere sostenuti utilizzando i Codici Aziendali CAP PNRR0308 - CDC 03080103 – UDP 0308PNRR e che tutti gli atti amministrativi adottati in attuazione del progetto in argomento, nonché i documenti attestanti i relativi pagamenti, dovranno riportare il codice CUP

derivato D53C22004170006 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;

14. di rinviare a successivi provvedimenti la formalizzazione dell'accordo da sottoscrivere tra il capofila -Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale - e i partner tra i quali anche l'AOUP;
15. di inviare il presente atto al "*Gruppo di lavoro AOUP. Rendicontazione del PNRR*" costituito con deliberazione n.131 del 17/02/2023 per gli eventuali adempimenti di competenza;
16. di trasmettere il presente atto alle UUOO/strutture/funzioni aziendali citate ai punti precedenti nonché alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DAI per gli adempimenti di rispettiva competenza;
17. di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42, c.2 della L.R.T. n. 40/2005 nonché di conferire al presente atto immediata eseguibilità per le motivazioni in premessa richiamate;

IL DIRETTORE GENERALE

Letta e valutata la sopraesposta proposta, presentata dal Direttore dell'UO in frontespizio indicata e dato atto che la medesima rispetta le indicazioni impartite dalla Direzione Aziendale in merito all'oggetto della presente delibera;

Evidenziato che il Responsabile del Procedimento e il Dirigente proponente, con la sottoscrizione della proposta di cui al presente atto, dichiarano, sotto la propria responsabilità ai sensi e agli effetti degli artt. 47 e 76 del DPR n.445 del 28/12/2000, che in relazione alla presente proposta non si trovano in condizioni di incompatibilità di cui all'art. 35 bis del D. Lgs. n.165/2001 né sussiste conflitto di interessi di cui all'art. 6 bis della Legge 241/90 e agli artt. 6, 7 e 14 del DPR 62/2013;

Preso atto che il dirigente proponente la presente deliberazione sottoscrivendola attesta che la stessa, a seguito dell'istruttoria effettuata, è legittima nella forma e nella sostanza ed è utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche;

Viste le firme del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario attestanti il parere positivo;

DELIBERA

1. di prendere atto dell'avvenuta ammissione a finanziamento del progetto Malattie Croniche non trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice progetto - PNRR-MAD-2022-12376570 - dal titolo "*Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and beas&neck region to develop overarching therapeutics strategies*" e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 2 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;
2. di prendere atto della convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della salute, l'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale, il Principal Investigator della ricerca Dott.ssa Maria Lina Tornesello per la regolamentazione del progetto dal titolo "*Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and beas&neck region to develop overarching therapeutics strategies*" di cui al punto che precede, a seguito di ammissione a finanziamento a valere sui fondi **PNRR 2022** – Fondi NextGenerationEu, da svolgersi tra i centri interessati e tra questi presso l'AOUP quale Unità Operativa partecipante 2 ed in particolare presso la UO Virologia con il coinvolgimento delle UUOO Anatomia Patologica 1, Malattie Infettive e della SOD Chirurgia Proctologica e Perineale;
3. di prendere atto che, ai sensi dell'art.4 della convenzione attuativa, l'attività di ricerca del progetto deve svolgersi nell'arco temporale di 24 mesi della vigenza della convenzione, salvo proroga, con inizio dal 19/05/2023;
4. di ratificare la disponibilità alla partecipazione e la sottoscrizione delle dichiarazioni rese ai sensi dell'art. 4 lett b) e c) della convenzione attuativa citata (acquisita agli atti dell'ufficio proponente), di "Mancato ricorrere di ulteriori finanziamenti relativi alle medesime attività oggetto del progetto finanziato" e di "accettazione dei

termini della convenzione attuativa”, da parte del Direttore Generale e del Responsabile dell’Unità Operativa 2 partecipante al progetto in oggetto, Prof.Mauro Pistello, di cui alla nota del 16/02/2023 (agli atti);

5. di prendere atto che il finanziamento dedicato per l’esecuzione delle azioni di progetto, in favore di questa Azienda, è pari a un importo complessivo di Euro 240.000,00 a fronte di un budget totale di Euro 284.400,00 da imputare come di seguito indicato (tabella a pag. 54 del progetto) precisando che la misura del cofinanziamento pari ad Euro 44.400,00 è da intendersi come ore/lavoro delle risorse umane, già presenti in azienda ed individuate nel Prof. Mauro Pistello, direttore UO Virologia, nella dott.ssa Laura Del Bono afferente alla UO Malattie Infettive e nel dott. Gabriele Naldini direttore SOD Chirurgia Proctologica e Perineale;

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	44.400,00	44.400,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	65.000,00	0,00	65.000,00	27,08
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	140.000,00	0,00	140.000,00	58,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	6.500,00	0,00	6.500,00	2,71
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50
10 Overheads	16.500,00	0,00	16.500,00	6,88
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	284.400,00	44.400,00	240.000,00	100,00

6. di prendere atto del suddetto finanziamento a fronte delle seguenti corrispondenti esigenze progettuali manifestate dal Responsabile UO 2:

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff participants are recipient of salaries from public Institutions performing research activities in biomedical and clinical fields
2 Researchers' Contracts	Financial support is for 3 researchers with 100% effort on the project: one will select patients and help in surgical procedures (2-years fellowship) and two researchers (1-year fellowship each) for statistical analyses and on the CRISER experiments
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Reagents for cell biology (general cell culture media, growth factors, antibiotics, fetal calf serum, etc). Reagents for molecular biology (cell transfection and transduction, gene editing, cloning, nucleic acid extraction, amplification, etc.). Reagents

3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Not applicable
7 Travels	Travel expenses and registration fees to participate in National/International meeting in the field of the project for results dissemination
8 Publication Costs	Publication costs in peer reviewed journals
9 Dissemination	Organization of a National/International conference on the field of the project for results dissemination
10 Overheads	As requested for this proposal, the Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana will apply a 7% overhead for administrative processing of this research grants
11 Coordination Costs	Not applicable

7. di demandare ai competenti uffici amministrativi ogni adempimento finalizzato all'acquisizione delle risorse necessarie all'avvio delle attività progettuali anche nelle more di ricezione dell'erogazione a titolo di anticipazione da parte del Capofila- Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale secondo le modalità stabilite dalle vigenti procedure aziendali, ivi compresa la procedura aziendale n.202 per la gestione dei contributi finalizzati, e nel rispetto delle disposizioni in particolare degli artt. 5 e 6 della convenzione attuativa sottoscritta;
8. di demandare alla UO Politiche e Gestione delle Risorse Umane l'attuazione delle attività di acquisizione del personale previste dalle tabelle di cui innanzi, a seguito della ricezione previa, ove occorra, interlocuzione con il Prof. Mauro Pistello, della specifica richiesta utilizzando i codici aziendali appositamente creati e riportati in oggetto;
9. di demandare alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DMP, alla UO Patrimonio, Gare e Servizi e ad ogni altra eventuale UO/struttura/funzione aziendale responsabile di spesa, in base alle rispettive competenze individuate dalla DOA 01, l'attuazione delle attività di approvvigionamento previste dalla tabella di cui innanzi, a seguito della ricezione previa interlocuzione con il Prof. Mauro Pistello, delle esigenze effettive correlate alle attività progettuali della ricerca, e a valere sulle risorse assegnate a questa Azienda, utilizzando i codici aziendali appositamente creati dalla UO Gestioni Economiche e Finanziarie e riportati in oggetto e nel rispetto delle disposizioni e procedure per l'esecuzione dei contratti di cui ai citati artt. 5 e 6 della convenzione attuativa già sottoscritta;
10. di demandare altresì all'UO Gestioni Economiche e Finanziarie ogni adempimento di competenza in materia di fatture/note (attive e passive) e di pagamenti e incassi;
11. di precisare, con peculiare riguardo alle pubblicazioni scientifiche, la cui relativa voce di spesa è attribuita alla responsabilità della UO Relazioni con il Pubblico, di cui alla voce 8 delle tabelle di cui innanzi, che le stesse dovranno fare espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice del progetto in oggetto, anche ai fini di eleggibilità dei relativi costi, così come previsto dagli artt. 13 e 14 della convenzione attuativa già sottoscritta;
12. di individuare il Prof. Mauro Pistello, direttore UO Virologia, quale Responsabile Scientifico dell'esecuzione delle attività progettuali;
13. di dare atto che tutti i costi attinenti al progetto devono essere sostenuti utilizzando i Codici Aziendali CAP PNRR0308 - CDC 03080103 – UDP 0308PNRR e che tutti gli atti amministrativi adottati in attuazione del progetto in argomento, nonché i documenti attestanti i relativi pagamenti, dovranno riportare il codice CUP derivato D53C22004170006 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;
14. di rinviare a successivi provvedimenti la formalizzazione dell'accordo da sottoscrivere tra il capofila -Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G.Pascale - e i partner tra i quali anche l'AOUP;

15. di inviare il presente atto al “Gruppo di lavoro AOUP. Rendicontazione del PNRR” costituito con deliberazione n.131 del 17/02/2023 per gli eventuali adempimenti di competenza;
16. di trasmettere il presente atto alle UUOO/strutture/funzioni aziendali citate ai punti precedenti nonché alla UO Servizi Tecnico Amministrativi DAI per gli adempimenti di rispettiva competenza;
17. di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale ai sensi dell’art. 42, c.2 della L.R.T. n. 40/2005 nonché di conferire al presente atto immediata eseguibilità per le motivazioni in premessa richiamate;

Il Direttore Sanitario
Dr.ssa Grazia Luchini
(Documento Firmato
Digitalmente)

Il Direttore Amministrativo
Dr.ssa Grazia Valori
(Documento Firmato
Digitalmente)

IL DIRETTORE GENERALE
Dr.ssa Silvia Briani
(Documento Firmato Digitalmente)

PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR)
MISSIONE 6 - COMPONENTE 2
INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA
BIOMEDICA DEL SSN

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Istituto Nazionale Tumori Irccs Fondazione G. Pascale** e il Principal Investigator della ricerca **MARIA LINA TORNESELLO**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12376570**, dal titolo **Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutic strategies**;

Premesso che

VISTA la legge 7 agosto 1990, n. 241 “Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi” e s.m.i.;

VISTA la legge 14 gennaio 1994 n. 20 “Disposizioni in materia di giurisdizione e controllo della Corte dei Conti” e s.m.i.;

VISTO l’articolo 12 bis, comma 3, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502/1992 e s.m.i.;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59, recante il regolamento di organizzazione del Ministero della salute e, in particolare, gli articoli 1, comma 7, e 12, comma 2;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2013, n. 44, recante il regolamento di riordino degli organi collegiali e degli altri organismi operanti presso il Ministero della salute e, in particolare gli artt. 3 e 4 che prevedono la composizione del Comitato tecnico sanitario;

VISTO il decreto del Ministro della salute 8 agosto 2013, registrato dall’Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 13 agosto 2013, visto n. 934 e, in particolare, l’articolo 1, che dispone la ripartizione dei componenti tra le sezioni del Comitato tecnico sanitario;

VISTO il decreto del Ministro della salute 15 dicembre 2021, registrato dall’Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 7 gennaio 2022, visto n. 33, recante la ricostituzione del Comitato tecnico sanitario, avente una durata di tre anni dalla data di insediamento;

VISTO il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza dell’Unione Europea;

VISTO il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) valutato positivamente con Decisione del Consiglio ECOFIN del 13 luglio 2021, notificata all’Italia dal Segretariato generale del Consiglio con nota LT161/21, del 14 luglio 2021, ed in particolare la Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”, che consiste nel “rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento: a) il finanziamento di progetti Proof of Concept (PoC), sostenendo lo sviluppo di tecnologie con un basso grado di maturità tecnologica e promuovendo il trasferimento di tecnologie verso l’industria; b) il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti”;

VISTO il Regolamento (UE) 2018/1046 del 18 luglio 2018, che stabilisce le regole finanziarie applicabili al bilancio generale dell’Unione, che modifica i Regolamenti (UE) n. 1296/2013, n. 1301/2013, n. 1303/2013, n. 1304/2013, n. 1309/2013, n. 1316/2013, n. 223/2014, n. 283/2014 e la decisione n. 541/2014/UE e abroga il regolamento (UE, Euratom) n. 966/2012;

VISTO il decreto legge del 31 maggio 2021, n. 77, convertito con modificazioni dalla legge 29 luglio 2021, n. 108 «Governance del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure»;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 9 luglio 2021 recante l’individuazione delle amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, ai sensi dell’articolo 8, comma 1, del

citato decreto legge 31 maggio 2021, n. 77, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze del 6 agosto 2021 relativo all'assegnazione delle risorse in favore di ciascuna Amministrazione titolare degli interventi PNRR e corrispondenti milestone e target;

VISTO il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze 15 settembre 2021, di istituzione dell'Unità di Missione del Ministero della salute titolare di interventi PNRR, ai sensi dell'articolo 8 del citato decreto legge n. 77 del 2021;

VISTO l'atto di indirizzo del Ministro del 12 ottobre 2021 con il quale sono stati individuati i relativi Soggetti Attuatori nell'ambito degli interventi e sub-interventi di investimento del piano Nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) a titolarità del Ministero della salute;

VISTO il decreto legge 6 novembre 2021, n. 152 "Disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose";

VISTA la legge 16 gennaio 2003, n. 3 "Disposizioni ordinamentali in materia di pubblica amministrazione" e, in particolare, l'articolo 11, comma 2-bis, ai sensi del quale "Gli atti amministrativi anche di natura regolamentare adottati dalle Amministrazioni di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, che dispongono il finanziamento pubblico o autorizzano l'esecuzione di progetti di investimento pubblico, sono nulli in assenza dei corrispondenti codici di cui al comma 1 che costituiscono elemento essenziale dell'atto stesso";

VISTA la delibera del CIPE n. 63 del 26 novembre 2020 che introduce la normativa attuativa della riforma del CUP;

VISTO l'articolo 1, comma 1042, della legge 30 dicembre 2020, n. 178 ai sensi del quale con uno o più decreti del Ministro dell'economia e delle finanze sono stabilite le procedure amministrativo-contabili per la gestione delle risorse di cui ai commi da 1037 a 1050, nonché le modalità di rendicontazione della gestione del Fondo di cui al comma 1037;

VISTO l'articolo 1, comma 1043, secondo periodo, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, ai sensi del quale al fine di supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU, il Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato sviluppa e rende disponibile un apposito sistema informatico;

VISTO l'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852 che definisce gli obiettivi ambientali, tra cui il principio di non arrecare un danno significativo (DNSH, "Do no significant harm"), e la Comunicazione della Commissione UE 2021/C 58/01 "Orientamenti tecnici sull'applicazione del principio «non arrecare un danno significativo» a norma del regolamento sul dispositivo per la ripresa e la resilienza";

VISTI i principi trasversali previsti dal PNRR, quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), il principio di parità di genere e l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani;

VISTI gli obblighi di assicurare il conseguimento di target e milestone e degli obiettivi finanziari stabiliti nel PNRR;

VISTO il Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza, stabilendo gli indicatori comuni e gli elementi dettagliati del quadro di valutazione della ripresa e della resilienza, che prevede, in particolare, che "affinché il quadro di valutazione, compresi gli indicatori comuni, sia aggiornato in modo coerente e uniforme due volte l'anno, tutti gli Stati membri riferiscono alla Commissione due volte l'anno nell'ambito del semestre europeo sui progressi compiuti nella realizzazione dei piani per la ripresa e la resilienza, comprese le modalità operative, e sugli indicatori comuni."

VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività connesse al monitoraggio del PNRR", predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che descrivono le funzionalità del sistema informativo "ReGiS" sviluppato dal Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato in attuazione dell'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178;

VISTO il documento "Sistema di Gestione e Controllo (Si.Ge.Co.) PNRR - Ministero della salute", adottato con Decreto del 29 luglio 2022;

VISTE le “Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori”, predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell’economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che contengono indicazioni procedurali per un corretto espletamento delle attività di controllo e rendicontazione delle spese e di Milestone & Target e di ogni altro adempimento previsto dalla normativa comunitaria e nazionale applicabile al PNRR, a norma dell’art. 8, punto 3, del decreto legge 77 del 31 maggio 2021, come modificato dalla legge di conversione 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 15 settembre 2021 “Modalità, regole e strumenti per il conferimento dei dati”;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 14 ottobre 2021, n. 21 “Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR”;

VISTO il Decreto interministeriale del 7 dicembre 2021 per l’adozione delle linee guida volte a favorire la pari opportunità di genere e generazionali, nonché l’inclusione lavorativa delle persone con disabilità nei contratti pubblici finanziati con le risorse del PNRR e del PNC;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 30 dicembre 2021, n. 32, recante “Guida operativa per il rispetto del principio di non arrecare danno significativo all’ambiente”;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 31 dicembre 2021, n. 33 “Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) – Nota di chiarimento sulla Circolare del 14 ottobre 2021, n. 21 - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR – Addizionalità, finanziamento complementare e obbligo di assenza del c.d. doppio finanziamento”

VISTA la Circolare MEF-RGS del 21 giugno 2022, n. 27 “Monitoraggio delle misure PNRR”;

VISTA la Circolare MEF-RGS dell’11 agosto 2022, n. 30 sulle procedure di controllo e rendicontazione delle misure PNRR;

VISTA la Comunicazione della Commissione 2014/C 198/01 “Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione” e s.m.i.;

VISTO il Regolamento (UE) n. 651/2014 della Commissione, del 17 giugno 2014, che dichiara alcune categorie di aiuti compatibili con il mercato interno in applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato;

VISTA la comunicazione della Commissione 2016/C 262/01 sulla nozione di aiuto di Stato di cui all’articolo 107, paragrafo 1, del trattato sul funzionamento dell’Unione europea;

VISTA la Comunicazione della Commissione del 19 marzo 2020, C(2020) 1863 “Quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell’economia nell’attuale emergenza della COVID-19”, da ultimo rettificata attraverso la comunicazione del 18 novembre 2021, C(2021) 8442 “Sesta modifica del quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell’economia nell’attuale emergenza della COVID-19 e modifica dell’allegato della comunicazione della Commissione agli Stati membri sull’applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato sul funzionamento dell’Unione europea all’assicurazione del credito all’esportazione a breve termine”;

VISTO il decreto del Ministro della salute 1° aprile 2022 che nella relativa tabella ha previsto ai punti 2.1.1 - proof of concept, 2.1.2 – tumori e malattie rare e 2.1.3 – malattie altamente invalidanti, la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 - del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all’innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica;

VISTO il 1° avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell’ambito del PNRR, pubblicato sul sito web del Ministero della salute il 20 aprile 2022 e sulla gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, sulle seguenti tematiche: Proof of concept (PoC), Malattie Rare (MR) con esclusione dei tumori rari, Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia); VISTO il decreto direttoriale n. 27 del 2 novembre 2022, registrato con Visto n. 1054 dall’Ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022, con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTO l’art. 7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ove vengono individuati gli uffici in cui si articola la Direzione

generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, indicando le specifiche competenze assegnate agli uffici 3 e 4 della stessa;

VISTO il decreto direttoriale del 1° marzo 2022, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio in data 4 marzo 2022, al n. 247, con il quale il Dott. Gaetano Guglielmi è stato autorizzato, tra l'altro, all'esercizio del potere di spesa e l'ordine di servizio con il quale è stato delegato alla sottoscrizione delle convenzioni per i progetti risultati vincitori nel bando PNRR;

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma WorkFlow della ricerca in data 13 dicembre 2022 con il quale è stato comunicato che la valutazione della proposta progettuale ha avuto esito positivo e che, pertanto, la stessa è stata ammessa a finanziamento;

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

il Ministero della Salute (di seguito "Ministero"), in qualità di Amministrazione titolare, rappresentato dal dott. Gaetano Guglielmi/ – Direttore dell'Ufficio 3 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "DGRIC")

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Attilio Montano Bianchi Antonio** in qualità di legale rappresentante del **Istituto Nazionale Tumori Irccs Fondazione G. Pascale**, codice fiscale **00911350635** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **MARIA LINA TORNESELLO** (codice fiscale **TRNMLN64L48G494D**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376570** dal titolo **Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutic strategies**

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

1. Le premesse sono parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.
2. Fa altresì parte integrante e sostanziale della presente Convenzione, quale oggetto della stessa, il progetto di ricerca, i cui contenuti sono definiti ed eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione delle parti, senza necessità di espressa nuova sottoscrizione della presente Convenzione.

Art. 2 Soggetto attuatore/beneficiario e Principal Investigator

Il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator sono i responsabili dell'attuazione del progetto in questione e della regolarità delle relative spese ai sensi del bando e della normativa vigente.

1. È individuato quale Soggetto attuatore/beneficiario **Istituto Nazionale Tumori Irccs Fondazione G. Pascale** codice fiscale **00911350635**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **MARIA LINA TORNESELLO**, codice fiscale **TRNMLN64L48G494D**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376570** dal titolo **Identification of common pathogenic mechanisms driving**

squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutic strategies, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

Art. 4 Termini di attuazione del progetto, durata e importo della Convenzione

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 20 maggio 2023, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentante e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER del progetto e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
 - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
 - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
 - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
 - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Direzione geniale della ricerca e dell'innovazione in sanità che dovrà essere restituito firmato digitalmente;

- g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **960.000,00€** (Euro **novecentosessantamila/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
 6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
 7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
 8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

Art. 5 Obblighi del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator

1. Con la sottoscrizione della presente Convenzione, il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, per quanto di competenza, si obbligano a:
 - 1) assicurare il rispetto di tutte le disposizioni previste dalla normativa comunitaria e nazionale, con particolare riferimento a quanto previsto dal Reg. (UE) 2021/241 e dal D. L. n. 77 del 31/05/2021, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n. 108;
 - 2) garantire il rispetto di eventuali previsioni normative, orientamenti o istruzioni tecniche emanate dal Ministero della salute, dal Ministero dell'economia e delle finanze, dalla Commissione Europea ovvero da altri soggetti coinvolti nell'attuazione verifica e controllo delle azioni relative al PNRR, anche successivamente alla sottoscrizione della presente Convenzione;
 - 3) assicurare l'adozione di misure adeguate volte a rispettare il principio di sana gestione finanziaria secondo quanto disciplinato nel Regolamento finanziario (UE, Euratom) 2018/1046 e nell'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241, in particolare in materia di prevenzione e contrasto dei conflitti di interessi, delle frodi, della corruzione, del doppio finanziamento e di recupero e restituzione dei fondi che sono stati indebitamente assegnati;
 - 4) rispettare, a pena di sospensione o revoca del finanziamento in caso di accertata violazione, il principio di "non arrecare danno significativo" (DSNH) agli obiettivi ambientali a norma dell'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852, i principi trasversali previsti dal PNRR quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), la parità di genere, producendo dati relativi ai destinatari effettivi dei progetti anche disaggregati per genere (in relazione agli articoli 2, 3, paragrafo 3, del TUE, 8, 10, 19 e 157 del TFUE, e 21 e 23 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea), l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani ed eventuali ulteriori requisiti e condizionalità specifiche dell'investimento oggetto della presente Convenzione;
 - 5) adottare proprie procedure interne, assicurando la conformità ai regolamenti comunitari e a quanto indicato dal Ministero nella descrizione delle funzioni e delle procedure in essere dal Ministero;
 - 6) dare piena attuazione al progetto così come illustrato nel Programma di ricerca, ammesso a finanziamento dal Ministero, garantendo l'avvio tempestivo delle attività progettuali per non incorrere in ritardi attuativi e concludere il progetto nella forma, nei modi e nei tempi previsti, nel

- rispetto della tempistica prevista dal relativo cronoprogramma di attuazione e di sottoporre al Ministero le eventuali modifiche al progetto;
- 7) assicurare il rispetto della normativa vigente sugli aiuti di Stato;
 - 8) assicurare il rispetto dei criteri di ammissibilità delle spese e delle quote percentuali previste dall'Avviso per le varie voci di costo, che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate, al netto di eventuali economie riscontrate sul finanziamento assegnato e sulle sole spese eleggibili, dopo verifica da parte del Ministero;
 - 9) garantire, nel caso in cui si faccia ricorso alle procedure di appalto, il rispetto di quanto previsto dal decreto legislativo n. 50/2016 e s.m.i.; rispettare, in caso di ricorso diretto ad esperti esterni all'Amministrazione, la conformità alla pertinente disciplina comunitaria e nazionale, nonché alle eventuali specifiche circolari/disciplinari che potranno essere adottati dal Ministero;
 - 10) individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando il Ministero sugli stessi;
 - 11) mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all'andamento gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
 - 12) effettuare i controlli ordinari di gestione e di regolarità amministrativo-contabile previsti dalla normativa vigente, e le verifiche sul conflitto di interessi, sul doppio finanziamento e quelle previste dalla normativa antiriciclaggio ("titolare effettivo");
 - 13) utilizzare il sistema informatico "ReGiS, finalizzato a raccogliere, registrare e archiviare in formato elettronico i dati per ciascuna operazione necessari per la sorveglianza, la valutazione, la gestione finanziaria, la verifica e l'audit, secondo quanto previsto dall'art. 22.2 lettera d) del Regolamento (UE) 2021/241 e tenendo conto delle indicazioni che verranno fornite dagli organi competenti per il tramite del Ministero;
 - 14) caricare sul portale Workflow della Ricerca e nel sistema "ReGiS" la documentazione tecnico scientifica sullo stato di avanzamento del progetto atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso;
 - 15) caricare sul sistema informativo "ReGiS" la documentazione atta a comprovare il corretto svolgimento dei controlli ordinari previsti dalla normativa vigente in merito alle procedure di gara espletate per l'aggiudicazione degli eventuali appalti o subcontratti e eventuali altra documentazione richiesta dalle Amministrazioni centrali deputate alla gestione complessiva del PNRR;
 - 16) garantire la correttezza, l'affidabilità e la congruenza con il tracciato informativo previsto per l'alimentazione del sistema informativo "ReGiS" dei dati di monitoraggio riferiti al CUP Master e ai CUP delle singole Unità operative sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale, e di quelli che comprovano il conseguimento degli obiettivi dell'intervento quantificati in base agli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura e assicurarne l'inserimento con cadenza almeno bimestrale delle spese (nel termine massimo di 10 giorni successivi all'ultimo giorno del bimestre) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS", unitamente alla documentazione probatoria pertinente, salvo diversa comunicazione;
 - 17) rispettare l'obbligo di indicazione del CUP su tutti gli atti amministrativo/contabili relativi al progetto e sui documenti collegati alle relative procedure di acquisto e fatturazione;
 - 18) fornire tutte le informazioni richieste relativamente alle procedure e alle verifiche in relazione alle spese rendicontate conformemente alle procedure e agli strumenti adottati dal Ministero;
 - 19) garantire la conservazione della documentazione progettuale in fascicoli cartacei e/o informatici per assicurare la completa tracciabilità delle operazioni - nel rispetto di quanto previsto all'art. 9, punto 4, del D.L. n. 77 del 31 maggio 2021, convertito con modificazioni dalla L. n. 108/2021 - che, nelle diverse fasi di controllo e verifica previste dal sistema di gestione e controllo del PNRR, dovranno essere messi prontamente a disposizione su richiesta dell'Amministrazione centrale titolare di intervento PNRR, del Servizio centrale per il PNRR del MEF, dell'Unità di Audit, della Commissione europea, dell'OLAF, della Corte dei Conti europea (ECA), della Procura europea (EPPO) e delle competenti Autorità giudiziarie nazionali, autorizzando la Commissione, l'OLAF, la Corte dei conti e l'EPPO a esercitare i diritti di cui all'articolo 129, paragrafo 1, del regolamento finanziario (UE; EURATOM) 1046/2018;

- 20) facilitare le verifiche dell'Ufficio competente per i controlli del Ministero, dell'Unità di Audit, della Commissione europea e di altri organismi autorizzati, che verranno eventualmente effettuate anche attraverso controlli in loco;
- 21) assicurare che le spese del Progetto di ricerca non siano oggetto, anche parzialmente, di altri finanziamenti, contributi o agevolazioni a valere su fondi pubblici nazionali e/o comunitari (divieto del doppio finanziamento);
- 22) garantire la disponibilità dei documenti giustificativi relativi alle spese sostenute e ai target realizzati così come previsto ai sensi dell'articolo 9 punto 4 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108;
- 23) predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS" i relativi documenti riferiti alle procedure e i giustificativi di spesa e pagamento necessari ai controlli ordinari di legalità e ai controlli amministrativo-contabili previsti dalla legislazione nazionale applicabile, nel rispetto di quanto previsto dall'articolo 22 del Reg. (UE) n. 2021/241 e dell'art. 9 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108 la documentazione;
- 24) assicurare che tutte le spese rendicontate siano state effettuate entro il periodo di svolgimento del progetto e che gli eventuali pagamenti per fatture emesse nel periodo di svolgimento del progetto siano completate entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;
- 25) inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), le richieste di pagamento al Ministero tramite il portale Workflow della Ricerca e/o il sistema informativo "ReGiS" con allegata la rendicontazione dettagliata delle spese effettivamente sostenute e del contributo al perseguimento delle milestones e dei target associati alla misura PNRR di riferimento, unitamente ai documenti giustificativi appropriati secondo le tempistiche e le modalità riportate nei dispositivi attuativi;
- 26) garantire l'utilizzo di un conto corrente dedicato necessario per l'erogazione dei pagamenti e l'adozione di una contabilità separata o di un'apposita codificazione contabile e informatizzata per tutte le transazioni relative al progetto al fine di assicurare la tracciabilità dell'utilizzo delle risorse del PNRR;
- 27) assicurare, direttamente o attraverso le Istituzioni da esso dipendenti in cui saranno svolte le attività di ricerca, l'anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- 28) partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero.
- 29) garantire, anche attraverso la trasmissione di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento del progetto, che il Ministero riceva tutte le informazioni necessarie, relative alle linee di attività per l'elaborazione delle relazioni annuali di cui all'articolo 31 del Regolamento (UE) n. 2021/241, nonché qualsiasi altra informazione eventualmente richiesta;
- 30) conseguire il raggiungimento degli obiettivi dell'intervento, quantificati secondo gli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura PNRR di riferimento, e fornire, su richiesta dal Ministero, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
- 31) garantire il rispetto degli obblighi in materia di comunicazione e informazione previsti dall'art. 34 del Regolamento (UE) 2021/241 indicando nella documentazione progettuale che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicito riferimento al finanziamento da parte dell'Unione europea e all'iniziativa Next Generation EU (ad es. utilizzando la frase "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN"), riportando nella documentazione progettuale il logo dell'Unione europea e fornire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia web sia social, in linea con quanto previsto dalla Strategia di Comunicazione del PNRR;
- 32) fornire i documenti e le informazioni necessarie secondo le tempistiche previste e le scadenze stabilite dai Regolamenti comunitari e dal Ministero e per tutta la durata del progetto;
- 33) garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero sull'avvio e l'andamento di eventuali procedimenti di carattere giudiziario, civile, penale o amministrativo che dovessero interessare le operazioni oggetto del progetto, comunicare le

irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie, nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;

- 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema “ReGiS” tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 “Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno”, riconducibile alla misura oggetto del presente avviso, tenuto conto che, ai sensi dell'art. 3, comma 3, del Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza “la comunicazione di informazioni per l'aggiornamento degli indicatori comuni ha luogo ogni anno entro il 28 febbraio e il 31 agosto. Il periodo di riferimento copre l'intero periodo di attuazione del piano, dal 1° febbraio 2020 in poi, se del caso, fino alle rispettive date limiti del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno.”

Art. 6 Procedura di monitoraggio e rendicontazione della spesa e dei target

1. Il **Ministero** con la presente convenzione rappresenta alla controparte che il monitoraggio tecnico-scientifico sarà svolto dalla Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
2. Il Soggetto attuatore-beneficiario, secondo le indicazioni fornite dal Ministero, deve registrare su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto nel sistema informatico “ReGiS” e implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili a norma dell'art. 22 del Reg. (UE) 2021/241 da parte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) deve trasmettere i dati sull'avanzamento tecnico-scientifico del progetto tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema “ReGiS” corredata di documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili e delle verifiche sullo stato di avanzamento del progetto.
4. Il Soggetto attuatore-beneficiario, pertanto, dovrà inoltrare allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema informatico “ReGiS”, la richiesta rendicontazione delle spese volte a supportare le richieste di pagamento che dovranno essere formalmente trasmesse all'Unità di Missione del Ministero comprensiva dell'elenco di tutte le spese effettivamente sostenute nel periodo di riferimento, gli avanzamenti relativi agli indicatori di intervento/progetto con specifico riferimento alle milestones e ai target del PNRR. Tale richiesta dovrà essere corredata dalla documentazione specificatamente indicata nelle procedure in essere del Ministero.
5. Le spese incluse nelle richieste di pagamento del Soggetto attuatore/beneficiario, se afferenti ad operazioni estratte a campione, sono sottoposte, per il tramite del Sistema Informatico “ReGiS”, alle verifiche, se del caso anche in loco da parte delle strutture deputate al controllo del Ministero.
6. Nello specifico, l'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero della Salute e eventuali altre amministrazioni coinvolte a diversi livelli di controllo eseguono le verifiche sulle procedure, sulle spese e sui target in conformità con quanto stabilito dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241 al fine di garantire la tutela degli interessi finanziari dell'Unione, la prevenzione, individuazione e rettifica di frodi, di casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché il recupero di somme erroneamente versate o utilizzate in modo non corretto.
7. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute svolge nel merito le funzioni di verifica tecnico-scientifica sullo stato di avanzamento del progetto in questione in coerenza con lo stato di rendicontazione delle spese.

Art. 7 Valutazione intermedia

1. Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre trenta (30) giorni da tale termine, il Soggetto attuatore-beneficiario trasmette al Ministero tramite il portale Workflow della ricerca la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca - sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator - contenente la descrizione delle attività progettuali svolte complessivamente e dalle singole unità operative, da cui risulti lo stato avanzamento lavori (SAL) e il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel progetto approvato. Tale relazione deve contenere una 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 e l'apporto fornito da eventuali subcontraenti. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Direzione della Ricerca ed innovazione in sanità, sarà caricata dal Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator all'interno del sistema informativo "ReGiS".
2. Il Ministero ha facoltà, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
3. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, ha facoltà di comunicare all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del medesimo Ministero, che sussistono le condizioni per non erogare le successive quote a rimborso, subordinandole all'esito positivo del giudizio in ordine alla relazione finale, qualora la relazione intermedia, all'esito dell'istruttoria, non sia considerata idonea a dimostrare che siano stati pienamente raggiunti gli obiettivi medio termine o emerga che essa sia stata condotta non in piena conformità con quanto previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre 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 Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, 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:
 - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
 - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
 - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
 - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'aree del meridione
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali,

- in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
 4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore/beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
 5. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantunesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantunesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, 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 a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'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 dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, 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 Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

Il Soggetto attuatore-beneficiario, al fine dell'erogazione del finanziamento, deve trasmettere al Ministero della salute – Unità di missione per l'attuazione degli investimenti del PNRR, tramite il sistema "ReGiS" la rendicontazione economica corredata da certificato di verifica finanziaria, di cui al comma 2 dell'articolo 8 della presente convenzione, redatto in lingua inglese ed in italiano da parte di soggetti qualificati all'Audit a livello europea, che certifichi la correttezza della procedura di spese,

la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionale e a quelle europee

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

1. Le procedure di erogazione dei fondi su richiesta del Soggetto attuatore/beneficiario a titolo di anticipazione e a titolo di rimborso all'Unità di missione del Ministero della salute seguono le specifiche modalità in conformità con quanto indicato nell'Avviso e di seguito riportate:
 - massimo 40% al momento della comunicazione, da parte del Soggetto beneficiario, dell'inizio dell'attività di ricerca, a titolo di anticipazione.
 - quota a rimborso per un ulteriore per massimo un complessivo pari all'80% dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, sulla base della presentazione delle richieste di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute dal Soggetto beneficiario, come risultanti dal sistema informatico di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
 - quota a rimborso residuale a saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, sulla base della presentazione della richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
2. A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il Soggetto attuatore/beneficiario 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.
3. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Al termine delle verifiche la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute comunicherà dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero Salute le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 3 mesi prima della scadenza del progetto, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia ovverosia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi 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 fornite a giustificazione di tali costi.

4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. 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.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore/beneficiario potrà procedere all'applicazione delle 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 Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di 6 mesi dalla data di scadenza originale, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore-beneficiario e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca.
2. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata solo dopo la presentazione della relazione di medio termine ovvero sia dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 3 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità per il raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.
2. Nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve darne preventiva comunicazione al Ministero.
3. Il Soggetto attuatore/beneficiario si impegna a garantire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia sul web che sui social media.
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 Ministero - deve contenere l'indicazione che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con un'esplicita dichiarazione che reciti "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.
5. I prodotti di cui al precedente comma 4 devono essere resi pubblici attraverso sistemi che consentano l'immediata fruizione da parte del pubblico (ad esempio open-access) e non potranno essere oggetto di pubblicazione scientifica per la quale sia necessario il pagamento di una sottoscrizione ovvero il pagamento per la consultazione relativa. L'eventuale violazione del presente comma, anche per una sola pubblicazione, sarà oggetto di una penale pari al 25% del finanziamento complessivo.
6. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
7. Le parti convengono che il Ministero 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.

Art. 14 Casi di riduzione, sospensione o revoca del contributo

1. Il Ministero procede a dichiarare la sospensione o revoca totale o parziale del finanziamento concesso, con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:
 - a. modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
 - b. mancato rispetto dei vincoli previsti dall'Avviso;
 - c. mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 5 della presente Convenzione;
 - d. mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
 - e. mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
 - f. mancata o ritardata presentazione - oltre il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto - della relazione finale della ricerca e della rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - g. modifiche del progetto o variazioni nella distribuzione dei fondi tra le unità operative non autorizzate;
2. Il Ministero applica riduzioni finanziarie in misura variabile e/o consistenti nel mancato riconoscimento delle spese nei seguenti casi:
 - a. mancato rispetto dei criteri di ammissibilità di cui all'art. 10 dell'Avviso; spese eccedenti i massimali previsti per alcune categorie di spese dall'art. 10 dell'Avviso; costi delle pubblicazioni in cui non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
 - b. riduzione finanziaria nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca dalla quale risulti che solo alcune pubblicazioni prodotte recano la menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
 - c. riduzione finanziaria nella misura del 10% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
 - d. riduzione finanziaria nella misura del 20% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
 - e. riduzione finanziaria nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca privi della menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
 - f. riduzione finanziaria nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali non inoltri la copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e/o le indicazioni del *repository* pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

Art. 15 Risoluzione di controversie

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere

che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.

2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.
3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

1. Il Ministero potrà avvalersi della facoltà di risolvere la presente Convenzione qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non rispetti gli obblighi imposti a suo carico e, comunque, pregiudichi l'assolvimento da parte dello stesso Ministero degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria.

Art. 17 Diritto di recesso

1. Il Ministero potrà recedere in qualunque momento dagli impegni assunti con la presente Convenzione nei confronti del Soggetto attuatore/beneficiario qualora, a proprio giudizio, nel corso di svolgimento delle attività, intervengano fatti o provvedimenti che modifichino la situazione esistente all'atto della stipula della presente Convenzione o ne rendano impossibile o inopportuna la conduzione a termine.

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

1. Ai fini della digitalizzazione dell'intero ciclo di vita del progetto, tutte le comunicazioni con il Ministero della salute devono avvenire attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca, a disposizione del Soggetto attuatore-beneficiario e laddove necessario attraverso il sistema messo a disposizione dal Ministero dell'Economie e Finanze denominato "ReGiS".
2. Il Soggetto attuatore/beneficiario attraverso il proprio rappresentante legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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 s.m.i..

Art. 20 Protezione dei dati personali

1. Nel corso dell'esecuzione delle attività oggetto della presente Convenzione, ciascuna delle Parti potrà trovarsi nella condizione di dover trattare dati personali riferibili a dipendenti e/o collaboratori dell'altra Parte, motivo per cui le stesse si impegnano sin d'ora a procedere al trattamento di tali dati personali in conformità alle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati - GDPR) e successive norme nazionali di adeguamento.
2. Le Parti si impegnano a condurre le suddette attività di trattamento sulla base dei principi di correttezza, liceità, trasparenza e tutela della riservatezza dei soggetti interessati e per il solo ed esclusivo fine di perseguire le finalità di cui alla presente Convenzione, nonché degli eventuali obblighi di legge allo stesso connessi. Tali dati saranno trattati dalle Parti con sistemi cartacei e/o automatizzati - ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

Art. 21 Efficacia

1. La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, diventerà efficace per il Ministero a seguito della registrazione da parte degli organi di controllo.

Art. 22 Disposizioni Finali

1. Per quanto non previsto dalla presente Convenzione si rinvia alle norme comunitarie e nazionali di riferimento.

Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i..

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

per il Ministero della salute

Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Attilio Montano Bianchi Antonio**, codice fiscale **BNCTLN58H17D832K** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **MARIA LINA TORNESELLO**, codice fiscale **TRNMLN64L48G494D**

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376570

Project topic: C2) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia

PI / Coordinator: Tornesello Maria Lina

Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

Proposal title: Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutic strategies

Duration in months: 24

MDC primary: Otorinolaringoiatria e Odontoiatria

MDC secondary: Ostetricia e Ginecologia

Project Classification IRG: Oncology 1 - Basic Translational

Project Classification SS: Molecular Oncogenesis - MONC

Project Keyword 1: Alterations in signal transduction pathways that may modulate or lead to oncogenic transformation

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

Project total financing request to the MOH: € 960.000

Free keywords: squamous cell carcinoma; head and neck cancer, anogenital cancer; TERT; SIRT1; gene editing;

Declarations

In case of a Synergy grant application 'Principal Investigator'(PI) means 'corresponding Principal Investigator on behalf of all Principal Investigators', and 'Host Institution' means 'corresponding Host Institution'.

1) The Principal Investigator declares to have the written consent of all participants on their participation and on the content of this proposal, as well as of any researcher mentioned in the proposal as participating in the project (either as other PI, team member or collaborator).	☒
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	☒
3) The Principal Investigator declares that all parts of this proposal comply with ethical principles (including the highest standards of research integrity — as set out, for instance, in the European Code of Conduct for Research Integrity — and including, in particular, avoiding fabrication, falsification, plagiarism or other research misconduct).	☒
4) The Principal Investigator is only responsible for the correctness of the information relating to his/her own organisation. Each applicant remains responsible for the correctness of the information related to him and declared above.	☒

Personal data protection

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

The assessment of your grant application will involve the collection and processing of personal data (such as your name, address and CV), which will be performed pursuant to Regulation (EC) No 45/2001 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data. Unless indicated otherwise, your replies to the questions in this form and any personal data requested are required to assess your grant application in accordance with the specifications of the call for proposals and will be processed solely for that purpose. Details concerning the purposes and means of the processing of your personal data as well as information on how to exercise your rights are available in the privacy statement. Applicants may lodge a complaint about the processing of their personal data with the European Data Protection Supervisor at any time.

Abstract

Squamous cell carcinomas (SCC) originating from the mucosal epithelium of the anogenital tract and head and neck region (particularly oral and oropharyngeal tract) share common cancerous pathways that are primarily triggered by a panel of risk factors, e.g. aging, smoking, alcohol consumption, and, to a lesser extent, the human papillomavirus (HPV) infection. Currently, the standard treatments for these tumors involve radiotherapy, chemotherapy, or surgery, all with devastating effects on the targeted anatomical sites. Thus, alternative therapies with higher efficacy and fewer side effects are urgently needed to improve patient outcomes.

The proposing group has recently observed that activating mutations in the telomerase reverse transcriptase promoter (TERTpm) are frequent in this setting and cause enhanced TERT expression in both oral (60%) and genital (20%-60%) SCC. High expression levels of endogenous TERT in cancer cells can trigger extra-telomeric oncogenic pathways and tumorigenesis, which demand new combined therapeutic approaches, including telomerase inhibitors. They have also recently shown that HPV-related SIRT1 upregulation in oropharyngeal SCC, characterized by dysregulated TERT expression and wild-type p53, causes p53 deacetylation and enhanced stabilization. Inhibition of SIRT1 with the small molecule EX527 determines p53 restoration in cervix and oropharynx SCC rendering tumor cells more sensitive to either genotoxic agents or ionizing radiation. In addition, a novel approach of gene editing, more effective than CRISPR/Cas9, has also been developed by the proposing group to target neoplastic cells bearing specific mutations.

Thus, we propose to identify common molecular pathways underlying SCC development in the anogenital tract and head and neck region and to develop host-targeted therapeutic interventions against these cancers.

Aims:

1. To characterize the molecular platforms underlying telomerase re-activation and SIRT1 overexpression in anogenital and head and neck SCC as well as in SCC-derived cell lines, along with their clinical significance.
2. To establish organoids from patients-derived SCC using both cancer-associated fibroblasts (CAFs) and squamous cancer cells to mirror tumor architecture and microenvironment useful for in vitro drug responsiveness screening assays.
3. To evaluate new therapeutic combinations, including a thermo-inducible double-strand DNA break g-RNA/dCas9 editing system, in NOD scid gamma (NSG) mice engrafted with organoids derived from oral, oropharyngeal, and anogenital cancers as clinical surrogate of human tumors.

In the short term, the preclinical studies described in this proposal will lay the foundation for pilot studies in humans to confirm the anticancer efficacy of TERT and SIRT1 inhibition combined with de-escalating chemo/radiotherapy regimens. The long-range goal is to include these host-targeted therapies in tailored treatments against specific SCC subgroups from the head and neck region and anogenital tract

In order to best review your application, do you agree that the above non-confidential proposal title and abstract can be used, without disclosing your identity, when contacting potential reviewers?

Yes

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2 - Participants & contacts

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	00911350635	Translational Research/Mol Biol Onc Vir; Corp-S Test collo/Head and neck Unit; Department of Clinical Activities and Critical Area/Radiation Oncology Unit	PI; Co-PI	X	X
2 - Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana	01310860505	Department of laboratory Medicine/Virology Unit; Department of General Surgery and Transplantation/ Proctological and Perineal Surgical Unit	Collaborator		X
3 - Università del Piemonte Orientale	94021400026	Department of Translational Medicine/Virology Unit	Collaborator		
4 - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari	00727270720	Department of Medical Area/Medical Oncology Unit	Collaborator	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - IONNA FRANCO	Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Co-PI
2 - Pistello Mauro	Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana	Collaborator
3 - NALDINI GABRIELE	Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana	Collaborator
4 - Gariglio Marisa	Università del Piemonte Orientale	Collaborator
5 - BOLDORINI RENZO LUCIANO	Università del Piemonte Orientale	Collaborator
6 Under 40 - Borzillo Valentina	Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Collaborator
7 Under 40 - BRUNETTI ORONZO	Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari	Collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - IONNA FRANCO	X	X		30/06/1955	M
2 - Pistello Mauro				14/11/1961	M
3 - NALDINI GABRIELE				27/01/1965	M
4 - Gariglio Marisa				03/12/1960	F
5 - BOLDORINI RENZO LUCIANO				30/04/1959	M
6 Under 40 - Borzillo Valentina				31/05/1982	F
7 Under 40 - BRUNETTI ORONZO				13/12/1983	M

Person in charge for the animal experiment: Tornesello Maria Lina

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Additional research collaborators under 40 to hire

Key Personnel Name	Operative Unit	Birth Date	Gender	Role in the project	Degree	Actual Pos. and Inst.
0 - PECCHILLO CIMMINO TIZIANA	Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	01/07/1996	F	Collaborator	Laurea in Biological Science	PhD student, Università Federico II di Napoli
1 - AMIRANDA SARA	Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	08/01/1996	F	Collaborator	Laurea in Biological Science	PhD student, Università Federico II di Napoli

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale
Via M Semmola 80131, Napoli
PEC: direzioneegenerale@istitutotumori.na.it

Operative Unit Number 2:

Address: Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
Via Roma n. 67 56126, Pisa
PEC: pec-aoupisana@legalmail.it

Operative Unit Number 3:

Address: Università del Piemonte Orientale
Via Solaroli 17, 28100 Novara
PEC: protocollo@pec.uniupo.it

Operative Unit Number 4:

Address: Istituto Tumori Bari Giovanni Paolo II IRCCS
Viale Orazio Flacco 65, 70124 Bari
PEC: direzione.generale@pec.oncologico.bari.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: none
PEC: none

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Tornesello

First Name: Maria Lina

Last name at birth:

Gender: F

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 08/07/1964

Place of Birth: Pesco Sannita

Official H index (Scopus or Web of Science): 36.0

Scopus Author Id:6603331759

ORCID ID:0000-0002-3523-3264

RESEARCH ID:A-1964-2008

Contact address

Current organisation name: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Translational Research/Mol Biol Onc Vir;
Corp-S Test collo/Head and neck Unit; Department of Clinical
Activities and Critical Area/Radiation Oncology Unit

Street: Via Mariano Semmola

Postcode / Cedex: 80131

Town: Napoli

Phone:+393475917366

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli	Specialization / Specializzazione	Specialty in Microbiology and Virology	1991	1994
Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali - Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Laurea in Biological Sciences summa cum laude	1983	1988

Personal Statement:

The main goal of this project is to identify common pathogenic mechanisms in squamous cell carcinoma of the anogenital tract as well as of head and neck region useful for novel therapeutic approaches. ML Tornesello has an extensive experience in molecular biology studies of head&neck and genital cancers. She will have the responsibility of designing the molecular analysis studies and will coordinate the research activities of the Group. She will take part in results communication and reports writing, as well as in controlling the appropriate management of the economical resources allotted for this project

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fond Pascale	Molecular Biology and Viral Oncology Unit	Napoli	Acting Director	2022	2022
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fond Pascale	Department of Translational Research, Molecular Biology and Viral Oncology Unit	Napoli	Head of Progression Markers and Viruses Lab	2018	2022
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fond Pascale	Department of Research, Molecular Biology and Viral Oncology Unit	Napoli	Head of Viral and Cellular Tumor Markers Lab	2009	2017
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fond Pascale	Department of Experimental Oncology, Viral Oncology Unit	Napoli	Associate Member	1998	2008
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fond Pascale	Department of Experimental Oncology, Viral Oncology Unit	Napoli	Assistant Member	1993	1998
Fred Hutchinson Cancer Research Center	Tumor Biology group	Seattle, USA	International AIRC Fellow	1991	1992
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fond Pascale	Experimental Oncology F	Napoli	AIRC Fellow	1989	1990

Other awards and honors

2015, Certificate for the one of the 5 most highly cited papers in Genomics

2013, F1000 Prime recommendation of the article Tornesello et al. Gynecol Oncol 2013

2008, IARC Summer School on Methodological Issues in the Analysis of Gene and Environment Studies, Lyon, France.

Other CV informations

Editorial activity:

Co-Editor in chief Infec Agents Cancer (2021), Academic Editor Plos One (2014), Section Editor (Oncology) J Clin Med (2020)

Editorial Board Member of Clin Vacc Immunol (2015), Hepatoma Res (2016), World J Gastroenterol (2016), Canadian J Infec Dis & Med Microbiol (2016), Cancers (2020), BMC Cancer (2020)

Teaching activities: Lecturer of Microbiological and Virological Diagnostic Techniques (2004-2011) and of General Biology (2011-2022) courses of the Bachelor degree programs in biomedical technology, University of Medicine, Federico II Napoli.

Publications: Dr ML Tornesello ha published as author or co-author 180 papers in peer-reviewed journals and attended more than 100 International and National Conferences and in many of these as Speaker.

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
An overview of new biomolecular pathways in pathogen-related cancers	Review	14	11	2015	10.2217/fon.15.87	26043216	11	F
Human papillomavirus infection and cervical neoplasia among migrant women living in Italy	Article	8	4	2014	10.3389/fonc.2014.00031	24600587	19	F

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Frequency and geographic distribution of TERT promoter mutations in primary hepatocellular carcinoma	Review	9	12	2017	10.1186/s13027-017-0138-5	28529542	11	L
Comparative analysis of HPV16 gene expression profiles in cervical and in oropharyngeal squamous cell carcinoma	Article	14	8	2017	10.18632/oncotarget.15977	28423662	16	L
Mutations of the TP53 gene in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix: a systematic review	Article	7	128	2013	10.1016/j.ygyno.2012.11.017	23168175	41	F
Mutations in TP53, CTNNB1 and PIK3CA genes in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C virus infections.	Article	10	102	2013	10.1016/j.ygeno.2013.04.001	23583669	98	F
Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer	Review	8	2013	2013	10.1155/2013/519619	24383054	80	F
HPV-related oropharyngeal cancers: from pathogenesis to new therapeutic approaches.	Review	8	351	2014	10.1016/j.canlet.2014.06.003	24971935	26	F
TP53 and PIK3CA gene mutations in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia of the cervix	Article	9	12	2014	10.1186/s12967-014-0255-5	25220666	35	F
Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies	Review	12	89	2015	10.1159/000381717	25967534	110	L
Tumor specific mutations in TERT promoter and CTNNB1 gene in hepatitis B and hepatitis C related hepatocellular carcinoma	Article	10	7	2016	10.18632/oncotarget.9801	27276713	31	L
Molecular alterations in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C infections	Review	16	7	2016	10.18632/oncotarget.7837	26943571	46	F
The Role of Circulating Free DNA and MicroRNA in Non-Invasive Diagnosis of HBV- and HCV-Related Hepatocellular Carcinoma	Review	17	19	2018	10.3390/ijms19041007	29597259	27	L
Human Oncoviruses and p53 Tumor Suppressor Pathway Deregulation at the Origin of Human Cancers	Review	14	10	2018	10.3390/cancers10070213	29932446	37	F
Distinct profiles of TERT promoter mutations and telomerase expression in head and neck cancer and cervical carcinoma	Article	8	143	2018	10.1002/ijc.31412	29603728	15	L
The Role of microRNAs, Long Non-coding RNAs, and Circular RNAs in Cervical Cancer	Review	16	10	2020	10.3389/fonc.2020.00150	32154165	81	F
Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents: Functional Properties and Biological Activities	Review	25	25	2020	10.3390/molecules25122850	32575664	59	L
The Role of RNA Splicing Factors in Cancer: Regulation of Viral and Human Gene Expression in Human Papillomavirus-Related Cervical Cancer	Review	24	8	2020	10.3389/fcell.2020.00474	32596243	29	L

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

** Autocertificated

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants and risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix	Article	10	121	2011	10.1016/j.ygyno.2010.12.005	212118	68
Combinatorial immunotherapy strategies for hepatocellular carcinoma	Review	10	39	2016	10.1016/j.coi.2016.01.005	26851637	48
Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma	Article	5	122	2008	10.1002/ijc.23062	17764110	52
Challenges in cancer vaccine development for hepatocellular carcinoma	Review	6	59	2013	10.1016/j.jhep.2013.05.031	23714157	74
Translating tumor antigens into cancer vaccines	Review	11	18	2011	10.1128/CVI.00286-10	21048000	145
Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma	Article	5	122	2008	10.1002/ijc.23062	17764110	52
HPV Prevalence Italian Working Group. Prevalence of human papillomavirus types in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer in Italy	Article	11	19	2010	10.1158/1055-9965	20826836	64
Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants and risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix	Article	11	121	2011	10.1016/j.ygyno.2010.12.005	21211829	68
Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization	Article	14	7	2012	10.1186/1750-9378-7-	22376902	93
Cell Penetrating Peptides as Molecular Carriers for Anti-Cancer Agents. Molecules	Review	28	23	2018	10.3390/molecules23020295	29385037	130

** Autocertificated

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Alleanza Contro il Cancro	Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale	2020	Head and neck cancer: prevention/early diagnosis biomarkers on high-quality biological material collected and stored according to innovative ACC-BBMRI SOPs	Collaborator	42.000,00	NA
Ministero della Salute, Ricerca Corrente	Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale	2022	Tumori correlati a virus oncogeni: Nuovi biomarcatori per la valutazione del rischio e per la diagnosi precoce	Coordinator	35.000,00	NA
AIRC	Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale	2022	Unravelling and targeting non canonical functions of telomerase in squamous cell carcinoma of female lower genital tract	Coordinator	432.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/maria-lina-tornesello

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute	Istituto nazionale Tumori Fondazione Pascale	2019	An integrated approach to define genetic and molecular mechanisms involved in the pathogenesis of lower female genital tract tumours for early diagnosis as well as for discovery of progression biomarkers and new therapeutic targets	Coordinator	297.884,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.3 CO-PI Profile

Last Name: IONNA

First Name: FRANCO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Co-PI

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 30/06/1955

Place of Birth: Vastogirardi

Official H index (Scopus or Web of Science): 20.0

Scopus Author Id:6602080359

ORCID ID:Not applicable

RESEARCH ID:K-4564-2016

Contact address

Current organisation name: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Translational Research/Mol Biol Onc Vir;
Corp-S Test collo/Head and neck Unit; Department of Clinical
Activities and Critical Area/Radiation Oncology Unit

Street: Via Mariano Semmola

Postcode / Cedex: 80131

Town: napoli

Phone:+393385768338

Phone 2: +39330809808

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II	Specialization / Specializzazione	Chirurgia Maxillo-Facciale	1993	1998
SUN - Seconda Università di Napoli	Specialization / Specializzazione	Chirurgia d'Urgenza e Pronto Soccorso	1988	1993
Università degli Studi di Napoli "Federico II"	Specialization / Specializzazione	Chirurgia Oncologica	1983	1988
Università degli Studi di Napoli "Federico II"	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicina e Chirurgia	1974	1980

Personal Statement:

Dr Franco Ionna is the Director of the Head and Neck Department at the Istituto Nazionale Tumori Fond Pascale, will enroll and follow the patients affected by head and neck cancer. He will coordinate the collection and storage of clinical information at presentation, adverse events, therapy response as assessed by both clinics and imaging, and followup.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale	Dipartimento CORP-S Assistenziale e di Ricerca dei percorsi oncologici Testa-Collo e Muscoloscheletrici	Napoli, Italy	Direttore di Dipartimento	2017	2022
Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale	S.C. Chirurgia Maxillo-Facciale e ORL	Napoli, Italy	Direttore di Struttura Complessa	2004	2022
Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale	S.D. di Chirurgia Maxillo-Facciale e ORL	Napoli, Italy	Responsabile di Struttura Dipartimentale	1999	2004
Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale	Divisione di Chirurgia B	Napoli, Italy	Assistente chirurgo	1992	1999
Istituto Nazionale Tumori di Milano	Divisione di Oncologia Cervico Facciale	Milano, Italy	Assistente Chirurgo	1991	1992
MD Anderson Cancer Center - University of Texas	Head and Neck Unit	Texas, USA	Medical doctor - Observer	1990	1991

Other awards and honors

10/06/2019 Appointment of Honorary Professor at PERM STATE MEDICAL UNIVERSITY, Perm, Russia

Other CV informations

Member of the following societies:

Associazione Ospedaliera Italia Centromeridionale Otorinolaringoiatrica (A.O.I.C.O.) -

Presidente

Associazione Italiana di Oncologia Cervico-Cefalica (A.I.O.C.C.)

Società Italiana di Chirurgia Oncologica (S.I.C.O)

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

Società Italiana di Chirurgia (S.I.C).

Società Italiana di Chirurgia Maxillo- Facciale(SICMF)

European Society of Surgical Oncology (E.S.S.O)

Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale

Società Italiana di Endocrinocirurgia

Società Italiana di Chirurgia Testa-collo

Società Italiana di Microchirurgia

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pre-Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Predictors of Occult Cervical Metastasis in Clinically Negative Neck Supraglottic and Glottic Cancer	Article	12	11	2021	10.3390/jpm11121252	34945723	0	L
Surgical oncology of the head and neck district during COVID-19 pandemic	Article	4	278	2021	10.1007/s00405-020-06517-3	33394125	3	L

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Big and Intriguing Challenge Which May Be Resolved by Integrated Treatments Combining Locoregional and Systemic Therapies.	Article	15	13	2021	10.3390/cancers13102371	34069092	3	F
Electrochemotherapy as a First Line Treatment in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx PDL-1 Negative and/or with Evident Contraindication to Immunotherapy: A Randomized Multicenter Controlled Trial	Article	14	13	2021	10.3390/cancers13092210	34064511	1	L
Transoral robotic surgery in head and neck district: a retrospective study on 67 patients treated in a single center	Article	8	15	2020	10.1186/s13027-020-00306-7	32549909	2	F
Management of HPV-Related Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Pitfalls and Caveat	Review	14	12	2020	10.3390/cancers12040975	32326465	6	L
Electrochemotherapy as palliative treatment in patients with advanced head and neck tumours: Outcome analysis in 93 patients treated in a single institution	Article	7	92	2019	10.1016/j.oraloncology.2019.03.016	31010628	12	L
Oral lichen planus and other confounding factors in narrow band imaging (NBI) during routine inspection of oral cavity for early detection of oral squamous cell carcinoma: a retrospective pilot study	Article	9	19	2019	10.1186/s12903-019-0762-0	31039762	6	L
Transoral robotic surgery of parapharyngeal space tumours: a series of four cases	Article	4	47	2018	10.1016/j.ijom.2018.01.008	29397299	14	L
Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature	Article	8	2014	2014	10.1155/2014/298945	25013411	30	L
Hyalinizing clear cell carcinoma of the parotid gland: report of a recurrent case with aggressive cytomorphology and behavior diagnosed on fine-needle cytology sample	Article	5	42	2014	10.1002/dc.22956	23894005	20	L

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

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
POR FESR Campania 2014-2020	Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale	2018	Sviluppo di un sistema integrato radiomico e fenotipico, per la diagnosi, la prognosi e la personalizzazione della terapia dei tumori della testa e del collo (eMORFORAD)	Collaborator	340.000,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU				
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e				
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale		Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina				
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute, Ricerca Corrente	Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione pascale	2022	Additional support to cancer therapy in patients with advanced head and neck tumor	Collaborator	35.000,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Pistello

First Name: Mauro

Title: Collaborator

Nationality: Italiana

Date of birth: 14/11/1961

Official H index (Scopus or Web of Science): 34.0

Scopus Author Id:7003992117

ORCID ID:0000-0003-0908-6253

RESEARCH ID:AAD-4214-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of laboratory Medicine/Virology Unit; Department of General Surgery and Transplantation/ Proctological and Perineal Surgical Unit

Street: Via Paradisa, 2

Postcode / Cedex: 56124

Phone:+393394394990

Town: Pisa

Phone 2: 050996059

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pisa, Pisa, Italy	PhD	PhD in Viral Immunobiology	1991	1993
Department of Virology, Institute of Infectious Diseases and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, State University of Utrecht, Utrecht, NL	PhD	Molecular evolution of RNA viruses	1990	1990
University of Padua, Padua, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree in Biomedicine	1983	1988

Personal Statement:

Dr. Mauro Pistello started working with tumors and oncogenic retroviruses since 1984. His research activity has been focused on the molecular mechanisms underlying viral persistence, and dysregulation of cellular genes leading to death and tumoral transformation. He has experience on animal models of viral-induced squamous cell carcinoma (SCC), has used viral vectors to label and monitor cells in vivo, and gene editing to rescue gene function. For the latter, he was awarded a Telethon grant to cure a rare pediatric disease and a European grant to develop thermo-inducible CRISPRs to eliminate melanoma cells. This technology will be exploited to eliminate SCC of the anogenital tract and head&neck region. He will be in charge of the work plan, result communication, and manuscript drafting.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Pisa	Department of Translational Research	Pisa, Italy	Coordinator Doctorate School Clinical and Translational Sciences	2022	2022
University of Pisa	Department of Translational Research	Pisa, Italy	Director Specialization School Microbiology and Virology	2018	2022
University of Pisa	Department of Translational Research	Pisa, Italy	Director Retrovirus Center	2015	2022
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	Dipartimento Attività Integrata Medicina di Laboratorio, Unità Operativa Complessa Virologia, Department Laboratory Medicine, Virology Operating Unit	Pisa, Italy	Direttore Unità Operativa Complessa Virologia, Director Virology Operating Unit	2016	2022
University of Pisa	Department of Translational Research	Pisa, Italy	Full Professor of Microbiology and Clinical Microbiology (tenure position)	2016	2022
University of Pisa	Faculty of Medicine, International MD Program	Milan, Italy	Adjunct Professor of Microbiology and Clinical Microbiology	2012	2022
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	Dipartimento Attività Integrata Medicina di Laboratorio, Unità Operativa Complessa Virologia, Department Laboratory Medicine, Virology Operating Unit	Pisa, Italy	Dirigente Sanitario	2000	2015
University of Massachusetts Medical School	Program in Molecular Medicine	Worcester, MA, USA	Visiting professor	2006	2009

Other awards and honors

2018- Ambassador American Society for Microbiology of Italy
2017- Advisory Board Italian Society of Virology
2016- Vice-President and Executive Committee member Società Italiana di Microbiologia
2012- Expert Panel National Research Council, Singapore
2012-2015 Expert Panel Health and Medical Research Fund, Government of Hong Kong
2004-2011 Advisory Council Virology Division, International Union Microbiological Societies
2004-2012 Steering Committee International Feline Retrovirus Research

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PRIN Ministero dell'Università e della Ricerca	University of Pisa	2021	DissectING the complex network of virus-cell Host interactions controlling virAL replication and inflammatory response to identify novel host-targeted Approaches against severe respiratory virus infections (INHALA)	Coordinator	158.400,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornosello Maria Lina

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
POR Telethon Seed Grant Spring 2021 Kartagener	University of Pisa	2021	Development of an innovative gene therapy approach to treat the primary ciliary dyskinesia	Coordinator	50.000,00	NA
Regione Toscana	University of Pisa	2021	From TUScany and its Cultivations new Anti-Vlral and Antibacterial substances (TUSCAVIA	Coordinator	300.000,00	NA
Regione Lombardia	University of Pisa	2020	Produzione librerie di anticorpi neutralizzanti ad uso terapeutico da pazienti COVID-19	Coordinator	90.000,00	NA
Regione Toscana	University of Pisa	2020	TUSCAVIR.NET: Tuscany Antiviral Research Network	Coordinator	180.000,00	NA
PRIN - Ministero dell'Università e della Ricerca	University of Pisa	2019	Addressing viral neuropathogenesis: Unraveling the molecular and cellular pathways of viral replication and host cell response and paving the way for the development novel host-targeted, broad spectrum, antiviral agents	Coordinator	224.852,00	NA
Regione Toscana	University of Pisa	2019	Novel real-time sensors to detect chemical and microbiological contaminations in environmental and biomedical matrices	Collaborator	305.000,00	NA
European Commission Horizon 2020	University of Pisa	2019	In-vivo Gene Editing by NanotransducErs	Collaborator	330.012,00	https://i-geneproject.eu/

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: NALDINI
First Name: GABRIELE

Last name at birth:
Gender: M

Title: Collaborator
Nationality: italiana
Date of birth: 27/01/1965

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 14.0

Scopus Author Id:24832036400

ORCID ID:0000-0002-9252-1377

RESEARCH ID:Not applicable

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of laboratory Medicine/Virology Unit; Department of General Surgery and Transplantation/ Proctological and Perineal Surgical Unit

Street: Via Paradisa 2
Postcode / Cedex: 56124
Phone:+393356303273

Town: pisa
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Milano	Specialization / Specializzazione	Chirurgia dell'Apparato Digerente ed Endoscopia Digestiva	1993	1997
Università degli Studi di Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1986	1992

Personal Statement:

Dr Gabriele Naldini is the Director of Multidisciplinary Clinical Proctological Center. He is mainly involved in clinical research studies of anal cancer patients undergoing new treatments and therapies. He will coordinate the enrolment of anal cancer patients

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa	Referral Center of National Training Program for Unitary Italian Society of Coloproctology SIUCP	Pisa, Italy	Responsible	2007	2011
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa	Proctology and Pevic Floor Clinical Center	Pisa, Italy	Coordinator	2018	2022
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa	Proctology and Pelvic Floor School for Italian Society of Surgery SIC	Pisa, Italy	Director	2021	2022
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa	Sezione Organizzativa Dipartimentale di Chirurgia Proctologica e Perineale	Pisa, Italy	Director	2010	2022
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa	Unità Operativa Chirurgica Generale IV	Pisa, Italy	Dirigente Sanitario	2000	2010

Other awards and honors

2003 - ADVISORY SOCIETÀ ITALIANA UNITARIA DI COLOPROCTOLOGIA SIUCP

2017 -2019 VISITING PROFESSOR OSPEDALE ZHONGNA DI WUHAN

2021- DIRECTOR PROCTOLOGY AND PELVIC FLOOR SCHOOL FOR ITALIAN SOCIETY OF SURGERY SIC

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Gariglio First Name: Marisa	Last name at birth: Gender: F
Title: Collaborator Nationality: italiana Date of birth: 03/12/1960	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Poirino
Official H index (Scopus or Web of Science): 31.0 Scopus Author Id: 7004032557 ORCID ID: 0000-0002-5187-0140 RESEARCH ID: Not applicable	
Contact address	

Current organisation name: Università del Piemonte Orientale	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Translational Medicine/Virology Unit	
Street: Via Solaroli 17	
Postcode / Cedex: 28100	Town: Novara
Phone: +393381637198	Phone 2: 3381637198

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Torino	PhD	Immunology	1990	1994
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Torino	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicina e Chirurgia	1984	1990
Università degli Studi di Torino	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biology Degree	1979	1984

Personal Statement:

Dr. Marisa Gariglio has a long-lasting experience on tumor virology. Her research activity has been focused on the molecular mechanisms underlying virus-driven oncogenesis, especially squamous cell carcinoma (SCC). Her findings have recently led to file a patent application (PCT/IB2021/059055) for the use of inhibitors or antagonists against the cellular deacetylase SIRT1 to treat human papillomavirus (HPV)-associated SCC. Through her well-established network of clinicians and pathologists, she will contribute to the project focusing on SIRT1 targeting as a viable strategy against HPV-associated SCC of the anogenital tract and head&neck region. She will be in charge of the work plan, result communication, and manuscript drafting

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Eastern Piedmont	Molecular Virology at the Department of Translational Medicine	Novara, Italy	Full Professor of Medical Microbiology, and Head of the laboratory	2001	2022
University of Eastern Piedmont	Department of Translational Medicine	Novara, Italy	Member of the academic senate of the	2019	2022
University of Eastern Piedmont	Department of Translational Medicine	Novara, Italy	Vice-Chair of the Department of Translational Medicine	2018	2022
University of Eastern Piedmont	Molecular Virology	Novara, Italy	Founder of the academic spin-off NoToVir, whose R&D activity is aimed at developing new antiviral strategies	2018	2022
University of Eastern Piedmont	PhD program in Medical Sciences and Biotechnology	Novara, Italy	Coordinator of the PhD program in Medical Sciences and Biotechnology	2016	2022
University of Eastern Piedmont	PhD program in Clinical and Experimental Medicine	Novara, Italy	Coordinator of the PhD program in Clinical and Experimental Medicine	2005	2015
University of Eastern Piedmont	Dipartimento di Medicina Traslazionale	Novara, Italy	Associate Professor of Medical Microbiology	1998	2001
University of Eastern Piedmont	Department of Medical Sciences (laboratory of Molecular Virology)	Novara, Italy	Assistant Professor	1995	1998
Roche Institute of Molecular Biology	Department of Molecular Biology "Hoffmann La Roche"	Basel (Switzerland)	Visiting scientist	1990	1992

Other awards and honors

Corresponding author of the article HPV18 persistence impairs basal and DNA ligand-mediated IFN- and IFN- 1 production through transcriptional repression of multiple downstream effectors of pattern recognition receptor signaling (Albertini et al., J Immunol 2018), featured by the In This Issue section, that highlights articles considered to be among the top 10% of articles published in the Journal.

Award Start-Cup Piemonte 2006 Premio Novara

Award Start-Cup Piemonte 2006 Premio Biotech

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
INFRA-P call from Piedmont Region	Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale	2020	Allestimento di un laboratorio BSL3 (Biosafety Level-3) per analisi fenotipica varianti SARS-CoV-2, compreso test di infezione per determinazione anticorpi neutralizzanti (NTA)	Coordinator	580.000,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PRIN (Progetti di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale)	Tutti Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale	2020	DissectING the complex network of virus-cell Host interactions controlling virAL replication and inflammatory response to identify novel host-targeted Approaches against severe respiratory virus infections (INHALA)	Collaborator	184.000,00	NA
Italian Association for Cancer Research	Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale	2021	Targeting SIRT1 to develop novel combinatorial therapeutic approaches against human papillomavirus-associated cancers	Coordinator	421.000,00	https://www.airc.it/ricercatori/i-nostri-ricercatori/marisa-gariglio
Excellence Project DIMET (Department of Translational Medicine) of the University of Piemonte Orientale (Aging Project)	Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale	2018	The Impact of Cancer Associated Fibroblasts (CAFs) on Merkel Cell Carcinoma Progression	Coordinator	120.000,00	NA
PRIN (Progetti di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale)	Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale	2017	Intrinsic and extrinsic innate immune surveillance against high-risk human papillomavirus infection: molecular mechanisms and novel intervention strategies	Coordinator	522.000,00	NA
Italian Association for Cancer Research	Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Medicina Traslazionale	2016	Defining the oncogenic role of beta-papillomavirus and polyomavirus infection in organ transplant recipients	Coordinator	210.000,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: BOLDORINI
First Name: RENZO LUCIANO

Last name at birth:
Gender: M

Title: Collaborator
Nationality: Italiana
Date of birth: 30/04/1959

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Legnano

Official H index (Scopus or Web of Science): 34.0

Scopus Author Id:7004988780

ORCID ID:0000-0003-1183-2737

RESEARCH ID:J-5330-2016

Contact address

Current organisation name: Università del Piemonte Orientale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Translational Medicine/Virology Unit

Street: Università del Piemonte Orientale

Postcode / Cedex: 28100

Town: Novara

Phone:+393386200029

Phone 2: 0321 3732106

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Milano	Specialization / Specializzazione	Anatomic Pathology	1987	1991
Università degli Studi di Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicina e Chirurgia	1978	1987

Personal Statement:

Dr. Renzo Boldorini has a long-lasting experience on the histological characterization of head and neck and anogenital cancers. As documented by many publications, he has been collaborating with Dr. Gariglio on virus-induced cancers for many years. He will collaborate in designing and coordinating the experimental and clinical research activities of the project. He will be mainly involved in protocol implementation and biological sample management to develop common strategies and synergistic actions. He will be in charge of the work plan, result communication, and manuscript drafting

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AOU Maggiore della Carità	Breast Unit	Novara, Italy	Head of the Breast Unit	2016	2022
University of Eastern Piedmont	Anatomic Pathology	Novara, Italy	Full Professor of Anatomic Pathology	2020	2022
AOU Maggiore della Carità	Pathology Unit	Novara, Italy	Head of the Pathology Unit	2012	2022
University of Eastern Piedmont	Anatomic Pathology	Novara, Italy	Head of the Speciality in Anatomic Pathology	2020	2022
University of Eastern Piedmont	Biomedical Technology	Novara, Italy	Coordinator of the Biomedical Technology course	2020	2022
University of Eastern Piedmont	Department of Health Sciences	Novara, Italy	Vice-Chair of the Department of Health Sciences	2020	2022
University of Eastern Piedmont	Biotechnology	Novara, Italy	Vice-Chair of the Bachelor degree program in biotechnology	2010	2012

Other awards and honors

Lecturer of Anatomic Pathology in Medicine and Surgery, Biotechnology, Medical Biotechnologies, Nursing, Biomedical Technology courses, and in many Medical Specialties.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Dipartimento della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta	University of Eastern Piedmont	2017	Diagnostic and prognostic monitoring protocol for Merkel cell carcinoma (MCC)	Coordinator	25.000,00	NA
Fondi di Ateneo, Università del Piemonte Orientale	Università del Piemonte Orientale	2019	Role of ASK1 in steatotic liver ischemic reperfusion injury and preconditioning protection: Studies in preclinical and clinical models	Coordinator	15.000,00	NA
Fondi di Ateneo, Università del Piemonte Orientale	University of Eastern Piedmont	2016	Normal and steatotic liver ischemic / reperfusion injury and preconditioning protection: role of modulation of implicated molecular mediators	Coordinator	15.000,00	NA
LILT Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori	University of Eastern Piedmont	2015	Impact of the androgen receptor in the prognosis and treatment of breast cancer	Coordinator	80.000,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Borzillo

First Name: Valentina

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 31/05/1982

Place of Birth: Benevento

Official H index (Scopus or Web of Science): 8.0

Scopus Author Id:35422023300

ORCID ID:0000-0002-6917-1735

RESEARCH ID:K-4221-2018

Contact address

Current organisation name: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Translational Research/Mol Biol Onc Vir;
Corp-S Test collo/Head and neck Unit; Department of Clinical
Activities and Critical Area/Radiation Oncology Unit

Street: via Mariano Semmola

Postcode / Cedex: 80131

Town: Napoli

Phone:+393396670954

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi del Sannio di Benevento	PhD	Scienze e Tecnologie dell'Ambiente e della Salute XXXIV ciclo	2018	2022
Università degli studi G. d'Annunzio di Chieti	Specialization / Specializzazione	Radioterapia Oncologica	2006	2011
Università degli studi G. d'Annunzio di Chieti	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicina e Chirurgia	2000	2006

Personal Statement:

Dr Valentina Borzillo works with Cyberknife System since november 2012. During these years she has gained good experience in radiosurgery/stereotactic radiotherapy and radiotherapy treatment of head and neck cancers as well as anogenital tumors. She participates in research protocols, courses and congresses, and in multi-disciplinary teams (MDT) of Cancer Units. She will coordinate the study of radioresistance in said tumours.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Nazionale Tumori IRCCS fondazione G. Pascale	U.O.C. di Radioterapia Oncologica	Napoli, Italy	Dirigente Medico, Radioterapista Oncologo	2017	2022
Istituto Nazionale Tumori IRCCS fondazione G. Pascale	U.O.C. di Radioterapia Oncologica	Napoli, Italy	Medical Doctor	2012	2016

Other awards and honors

ELEKTA Award for the presentation IPILIMUMAB E RADIOCHIRURGIA/RADIOTERAPIA STEREOTASSICA Congresso Nazionale AIRO-AIRB-AIRO Giovani - Rimini, 2016

Best Poster Award for Contouring of OARs in lung cancer: delineating by anatomo-radiological boundaries, XXII Congresso Nazionale AIRO Roma, 2012

Best Poster Award for Diffusion-weighted MR imaging in rectal cancer at 3.0T MRI: could it predict response to neoadjuvant radio-chemotherapy, XX Congresso Nazionale AIRO Napoli, 2010

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero della Salute	Istituto Oncologico Europeo	2021	STUDIO DI INTERVENTO SU STILE DI VITA E MICROBIOTA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA PER TUMORE ALLA PROSTATA	Collaborator	96.333,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: BRUNETTI

First Name: ORONZO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 13/12/1983

Place of Birth: Monopoli

Official H index (Scopus or Web of Science): 20.0

Scopus Author Id:53363079400

ORCID ID:0000-0002-7014-6828

RESEARCH ID:J-5898-2017

Contact address

Current organisation name: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Medical Area/Medical Oncology Unit

Street: Viale Orazio Flacco 65

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393920951891

Phone 2: 3331156965

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Bari	Specialization / Specializzazione	Oncology	2009	2014
Università degli studi di Bari	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicina e Chirurgia	2002	2008

Personal Statement:

Dr Brunetti is a medical oncologist at the National Cancer Institute Giovanni Paolo II in Bari, Italy. Since graduation, he has become involved in studies on translational research in solid tumors, in particular in gastrointestinal cancers. From 2016 he has been involved in the elaboration of guidelines of exocrine pancreatic carcinoma for the AIOM. He demonstrated good research skills in clinical trials and data managing and good research skills in basic research methodologies (Immunohistochemistry, immunofluorescence, flow cytometry, cell cultures, Western Blot).

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Tumori Bari Giovanni Paolo II IRCCS	Oncologia	Bari, Italy	Dirigente Medico Oncologo	2019	2022

Other awards and honors

Since 2014, he is a member of AIOM (the Italian Association of Medical Oncology).

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Since 2015, he is a member of the Italian Group for Diagnosis and Treatment of Biliary Cancer (GICO).

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
NA	NA	0	none	Coordinator	0,00	NA

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.9 Additional Research Collaborators n. 2 - Under 40 to hire

Last Name: PECCHILLO CIMMINO

First Name: TIZIANA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 01/07/1996

Place of Birth: MADDALONI

Official H index (Scopus or Web of Science): 1.0

Scopus Author Id:57222569489

ORCID ID:0000-0003-0545-2981

RESEARCH ID:Not applicable

Contact address

Current organisation name: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Translational Research/Mol Biol Onc Vir;
Corp-S Test collo/Head and neck Unit; Department of Clinical
Activities and Critical Area/Radiation Oncology Unit

Street: Via Sergio Pansini, 5

Postcode / Cedex: 80131

Town: Napoli

Phone:+393662127688

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II	PhD	PhD student in Molecular Medicine and Medical Biotechnology	2021	2022
Università degli Studi di Napoli Federico II	Master's Degree / Laurea Magistrale	Health Biotechnology	2018	2020
Università degli Studi di Napoli Federico II	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Health Biotechnology	2015	2018

Personal Statement:

Dr Pecchillo Cimmino Tiziana is a PhD student at the Molecular Medicine and Medical Biotechnology Unit of the Università degli Studi di Napoli Federico II. She will directly perform the experiments pertaining to molecular biology work including cell culture and pathway analysis.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
NA	NA	NA	NA	0	0

Other awards and honors

Sent date: 07/07/2022 18.15

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2015 First certificate of English, University of Cambridge

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
NA	NA	NA	NA	Collaborator	0,00	NA

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.10 Additional Research Collaborators n. 3 - Under 40 to hire

Last Name: AMIRANDA	Last name at birth:
First Name: SARA	Gender: F
Title: Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 08/01/1996	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0	
Scopus Author Id: 57224083639	ORCID ID: 0000-0003-3995-3864 RESEARCH ID: Not applicable
Contact address	
Current organisation name: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Translational Research/Mol Biol Onc Vir; Corp-S Test collo/Head and neck Unit; Department of Clinical Activities and Critical Area/Radiation Oncology Unit	
Street: Via Pansini	
Postcode / Cedex: 80131	Town: Napoli
Phone: +393204427872	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II	PhD	PhD student in Molecular Medicine and Medical Biotechnology	2019	2022
Università degli Studi di Napoli Federico II	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical Biotechnology	2017	2019
Università degli Studi di Napoli Federico II	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Health Biotechnologies	2014	2017

Personal Statement:

Dr Amiranda Sara is a PhD student at the Molecular Medicine and Medical Biotechnology Unit of the Università degli Studi di Napoli Federico II. She will directly perform the experiments pertaining to molecular biology work including gene mutation astudies and pathway analysis.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
NA	NA	NA	NA	0	0

Other awards and honors

Sent date: 07/07/2022 18.15

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Master student traineeship, CEINGE, Advanced Biotechnology Research topic: role of Carbonic Anhydrase IX in cell response to hypoxic/ischemic stress. Supervisor: prof. Nicola Zambrano

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
PECCHILLO CIMMINO TIZIANA	Regulation of inflammation and oxidative stress by formyl peptide receptors in cardiovascular disease progression	Review	20	11	2021	10.3390/life11030243	33804219	4	O
AMIRANDA SARA	Thyroid hormone enhances angiogenesis and the warburg effect in squamous cell carcinomas	Article	23	13	2021	10.3390/cancers13112743	34205977	2	O
IONNA FRANCO	Management of hpv-related squamous cell carcinoma of the head and neck: Pitfalls and caveat	Review	14	12	2020	10.3390/cancers12040975	32326465	6	L
IONNA FRANCO	Management of recurrent nasopharyngeal carcinoma: Current perspectives	Review	8	12	2019	10.2147/OTT.S188148	30881013	44	O
IONNA FRANCO	The role of E-cadherin down-regulation in oral cancer: CDH1 gene expression and epigenetic blockage	Article	12	14	2014	10.2174/1568009613666131126115012	24274398	48	O
IONNA FRANCO	Epigenetic control of gene expression: Potential implications for cancer treatment	Review	6	111	2017	10.1016/j.critrevonc.2017.01.020	2825929128259291	88	O
IONNA FRANCO	Update on head and neck cancer: Current knowledge on epidemiology, risk factors, molecular features and novel therapies	Review	11	89	2015	10.1159/000381717	2596753425967534	110	O
NALDINI GABRIELE	Surgical management of haemorrhoids: an Italian survey of over 32 000 patients over 17 years	Article	7	20	2018	10.1111/codi.14339	30004171	25	O
NALDINI GABRIELE	Micro-fragmented adipose tissue injection for the treatment of complex anal fistula: a pilot study accessing safety and feasibility	Article	6	22	2018	10.1007/s10151-018-1755-8	29453515	23	F
NALDINI GABRIELE	Tailored prolapse surgery for the treatment of haemorrhoids and obstructed defecation syndrome with a new dedicated device: TST STARR Plus	Article	4	27	2014	10.1007/s00384-014-1845-7	2456994324569943	27	F

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale		Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BRUNETTI ORONZO	CAFs and TGF- β signaling activation by mast cells contribute to resistance to Gemcitabine/Nabpaclitaxel in Pancreatic Cancer	Article	17	11	2019	10.3390/cancers11030330	0866547	55	O
BRUNETTI ORONZO	Micro-RNA in pancreatic adenocarcinoma: Predictive/prognostic biomarkers or therapeutic targets?	Review	18	6	2015	10.18632/oncotarget.4492	26259238	56	F
BRUNETTI ORONZO	Role of miR-27a, miR-181a and miR-20b in gastric cancer hypoxia-induced chemoresistance	Article	6	17	2016	10.1080/15384047.2016.1139244	26793992	57	O
BRUNETTI ORONZO	Gene expression comparison between the lymph node-positive and -negative reveals a peculiar immune microenvironment signature and a theranostic role for WNT targeting in pancreatic ductal adenocarcinoma: A pilot study	Article	19	11	2019	10.3390/cancers11070942	31277479	59	O
BRUNETTI ORONZO	Immunotherapy for colorectal cancer: where are we heading?	Review	12	17	2017	10.1080/14712598.2017.1315405	28375039	60	O
Borzillo Valentina	Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery with CyberKnife® System in Melanoma Brain Metastases: A Retrospective Monoinstitutional Experience	Article	14	13	2021	10.3390/cancers13081857	33924595	1	F
Borzillo Valentina	Diffusion-weighted magnetic resonance for prediction of response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer: preliminary results of a monoinstitutional prospective study	Article	7	39	2013	10.1016/j.ejso.2013.07.090	23953231	60	O
Borzillo Valentina	Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy	Article	10	3	2014	10.4161/onci.28780	25083318	256	O
BOLDORINI RENZO LUCIANO	EGFR, KRAS, BRAF, and PIK3CA characterization in squamous cell anal cancer	Article	8	29	2014	10.14670/HH-29.10.513	24122611	30	O
BOLDORINI RENZO LUCIANO	PD-L1 Testing and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Multicenter Study on the Diagnostic Reproducibility of Different Protocols	Article	9	13	2021	10.3390/cancers13020292	33466794	8	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Istituto nazionale tumori
Fondazione Giovanni Pascale

Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BOLDORINI RENZO LUCIANO	KRAS mutation testing on all non-malignant diagnosis of pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies improves diagnostic accuracy	Article	7	49	2017	10.1016/j.pathol.2016.12.348	28450086	20	L
BOLDORINI RENZO LUCIANO	Mutation analysis of the EGFR gene and downstream signalling pathway in histologic samples of malignant pleural mesothelioma	Article	6	108	2013	10.1038/bjc.2013.130	23558893	29	L
BOLDORINI RENZO LUCIANO	Mutation analysis of KRAS in primary colorectal cancer and matched metastases by means of highly sensitivity molecular assay	Article	3	209	2013	10.1016/j.prp.2013.02.006	23538047	19	L
Gariglio Marisa	Subversion of Host Innate Immunity by Human Papillomavirus Oncoproteins	Review	20	9	2020	10.3390/pathogens9040292	32316236	11	L
Gariglio Marisa	Human Papillomavirus E7 Oncoprotein Subverts Host Innate Immunity via SUV39H1-Mediated Epigenetic Silencing of Immune Sensor Genes	Article	13	94	2020	10.1128/JVI.01812-19	31776268	16	L
Gariglio Marisa	Characterization of BK Polyomaviruses from Kidney Transplant Recipients Suggests a Role for APOBEC3 in Driving In-Host Virus Evolution	Article	16	23	2018	10.1016/j.chom.2018.04.005	29746834	34	O
Gariglio Marisa	The Nuclear DNA Sensor IFI16 Acts as a Restriction Factor for Human Papillomavirus Replication through Epigenetic Modifications of the Viral Promoters	Article	14	89	2015	10.1128/JVI.00013-15	25972554	63	L
Gariglio Marisa	Human Beta-papillomavirus infection and keratinocyte carcinomas	Review	12	235	2015	10.1002/path.4425	25131163	80	O
Pistello Mauro	Sphingolipid/Ceramide Pathways and Autophagy in the Onset and Progression of Melanoma	Review	15	20	2019	10.3390/ijms20143436	31336922	16	L
Pistello Mauro	The Virome and Its Major Component, Anellovirus, a Convolved System Molding Human Immune Defenses and Possibly Affecting the Development of Asthma and Respiratory Diseases in Childhood	Review	7	9	2018	10.3389/fmicb.2018.00686	29692764	35	L

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal		 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale		Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pistello Mauro	Gene editing of DNAH11 restores normal cilia motility in primary ciliary dyskinesia	Article	7	53	2016	10.1136/jmedgenet-2015-103539	26729821	35	L
Pistello Mauro	Induced pluripotent stem cells in hematology: current and future applications	Review	8	4	2014	10.1038/bcj.2014.30	24813079	22	L
Pistello Mauro	Viral vectors: a look back and ahead on gene transfer technology	Review	21	36	2013	23435812	23435812	206	L

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	No
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	No
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	Yes
6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	No

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
9. MISUSE	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
10. OTHER ETHICS ISSUES	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

I confirm that I have taken into account all ethics issues described above and that, if any ethics issues apply, I will complete the ethics self-assessment and attach the required documents.

☒

4 - Call-specific questions

Eligibility	
I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria.	☒
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	☒
Data-Related Questions and Data Protection (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)	
For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.	☒
Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non- confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities?	☒

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?	☒
The Ministry of Health occasionally could contacts Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	☒
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

5 – Description Project

Summary description

Squamous cell carcinomas (SCC) originating from the mucosal epithelia of the anogenital tract and head and neck region share cancerous pathways that are primarily triggered by aging, smoking and, to a lesser extent, the HPV infection. Virus-related and unrelated cancers are distinct entities in terms of biological and clinical features. Cancer driver mutations in PIK3CA and TP53 genes as well as in TERT promoter are dominant events in SCC associated to smoking and aging. On the other hand, functional inactivation of p53 and pRb oncosuppressors by the viral oncoproteins E6 and E7 drives HPV-associated tumors. We therefore propose to characterize the mechanistic details and clinical significance of novel signaling pathways involving the cellular deacetylase SIRT1 and TERT in the development of SCC and to assess whether targeting of these pathways, also with an innovative gene editing approach, is an effective anticancer strategy against SCC.

Background / State of the art

Approximately 650,000 new cases of anogenital cancers (anus, cervix, vulva, penis) and 830,000 of head and neck tumors (oral cavity, larynx, oropharynx/hypopharynx) have been diagnosed in 2018 in the world. Although screening programs have reduced the overall cervical cancer incidence, the rate of other tumors at anogenital and head and neck sites is raising. The SCC of mucosal epithelia, other than cervix, are associated with a variety of cancerous factors or with HPV infection and show distinct biological and clinical features based on their etiology. Preliminary studies obtained by the proposing group showed that activation of endogenous TERT in cancer cells could trigger extra-telomeric oncogenic pathways and tumorigenesis in oral and genital SCC, which may be counteracted by telomerase inhibitors. Moreover, the HPV-related SIRT1 upregulation in SCC, harboring wild-type p53, causes p53 deacetylation and enhanced stabilization. Inhibition of SIRT1 with the small molecule EX527 restores p53 function in cervix and oropharynx SCC rendering tumor cells more sensitive to either genotoxic agents or ionizing radiation. In addition, a novel CRISPR complex (AuNP-Cas9) has been developed comprising a nanotransducer (NT) covalently linked to a plasmonic gold nanoparticle (AuNP), which disrupts the target DNA in cancer cells by thermally activated enzyme. The final goal is to include this cancer-targeted therapy in tailored treatments against SCC from distinct mucosal sites.

Description and distribution of activities of each operating unit

UO1. Our preliminary analysis of differentially expressed genes in TERT promoter mutated (TERTpm) cervical SCC versus TERT wild-type tumors showed that TERTpm-dependent telomerase overexpression activates the IGF1R/AKT signalling axis (Fig. 1). We have also identified a previously unknown high frequency of TERTpm in vulvar and oral SCC, which may drive specific pathways variably activated in diverse cancer cell. The study of the non-canonical functions of telomerase in SCC of the anogenital tract and of the head and neck region is essential for the development of new therapeutic strategies

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

based on the use of telomerase inhibitors. A number of compounds, such as TERT-dependent telomere uncapping agent, 6-thio-2-deoxyguanosine (6-thio-dG), and GRN163L are under evaluation for their ability to inhibit tumor growth, progression, and metastasis. Patients and cell lines-derived organoids (i.e. from cervical, vulvar, oral and oropharyngeal SCC) will be developed for testing in vitro and in vivo inhibitors of telomerase and SIRT1 (see UO3) in combination with radio-chemotherapy dose escalation.

UO2. In this proposal, we aim to target and disrupt neoplastic cells bearing specific mutations or overexpressing specific proteins using AuNP-Cas9, a novel tool for gene editing developed by I-GENE, an ongoing European project. AuNP-Cas9 has been validated in vitro using synthetic double strand DNA and a melanoma cell line, and in vivo in Zebrafish (Fig. 2). This system is being tested for safety and efficacy in normal and tumoral skin tissues. AuNP-Cas9 and deliverables are fully available for the current proposal that will benefit of a novel and validated gene editing system to selectively eliminate cancer cells from skin lesions. AuNP-Cas9 will be engineered to incorporate gRNAs tailored for selected SCC mutations/genes along with gold nanoparticles that are able to reach the nuclei of organoids from patient-derived SCCs. The AuNP-Cas9 will be adapted to NSG mice engrafted with organoids derived from oral, oropharyngeal, and anogenital cancers. UO2 will also take advantage of their experience in culturing tissue biopsies and establishing 3D cultures for viral isolation and drug testing to collaborate in the generation of organoids from patient-derived SCC.

UO3. We have recently identified the cellular deacetylase SIRT1 as a novel key player in HPV-induced transformation in epithelial cells (PCT application pending WO 2022/070161 A1). More specifically, our preliminary data support the hypothesis that the HPV-induced SIRT1 upregulation is crucial for p53 deacetylation and its ensuing destabilization, thus providing an alternative, attractive, and feasible option to inhibit cancer cell proliferation while increasing the effectiveness of existing anticancer therapies, mainly cisplatin and radiotherapy (Fig. 3). We therefore propose to characterize the mechanistic details and function of a novel signaling pathway involving the cellular deacetylase SIRT1 in HPV-induced carcinogenesis, particularly in oropharyngeal and anal cancer, and to assess whether targeting of this pathway is an effective anticancer strategy against all HPV-associated cancer.

UO4. This unit will perform immunoscore analysis in order to correlate tumor-infiltrating immune lymphocytes with TERT and SIRT1 expression in SCC of the anogenital tract and head and neck region.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

To characterize the molecular platforms underlying telomerase re-activation and SIRT1 overexpression in anogenital and head and neck SCC as well as in SCC-derived cell lines, along with their clinical significance.

Task 1. Define the molecular subclasses of anogenital and head and neck SCC as well as derived cell lines.

As tumors can be genetically similar according to the type of cell from which they originate, regardless of the body site, we first aim to define the molecular classes of tumors bearing TERTpm and HPV DNA. To this end, we will enroll in our study patients with anogenital SCC (at least n=30 anal, n=30 vulvar, n=30 cervical) as well as head and neck cancer (at least n=40 oral, n=40 oropharyngeal) at the participating centers. Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor sections will be obtained from pathology units of participating centers and subjected to molecular analyses (task 2, 3, 4, 5). Cancer cell lines (anal, cervical, vulvar, oral and oropharyngeal) that are not already available in the laboratories will be acquired from ATCC. Fresh tumor tissue fragments will be collected during the standard surgery and will be split into two halves: one half will be stored in RNAlater at -80°C for molecular analysis; and the second half will be quickly transferred in cell culture medium to separate fibroblasts/CAFs and epithelial cancer cells to be used for organoids generation.

Task 2. Evaluation of cancer driver mutations and telomerase enzyme activity. To characterize the genetic profiles of the tumors, the DNA extracted from primary tumors, cell lines, and organoids, will be analyzed with the Ion AmpliSeq[®] Cancer Hotspot Panel. The mutational analysis will include PIK3CA, KRAS, EGFR, FGFR3, PTEN, TP53, HRAS, and CDKN2A. To detect TERTpm, all samples will be subjected to mutational analysis by QX200 droplet digital PCR (ddPCR). The TERTpm

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

will be evaluated by using assays available through Bio-Rad Lab (dHsaEXD72405942; dHsaEXD46675715; dHsaEXD20945488; dHsaEXD85215261; dHsaEXD59485034; dHsaEXD33754807). Telomerase enzyme activity will be analyzed in all tissue/cell lysates by measuring telomerase repeat amplification protocol (TRAP) and by ddPCR following published protocols.

Task 3. Molecular analysis of HPV and SIRT1 expression

Analysis of the HPV genotype, viral load, early gene expression and levels of the spliced E6*I isoform, which is specifically associated with malignant transformation, will be performed on DNA and RNA extracted from all the biological samples available through the proposed network by droplet digital PCR (BioRad). Expression of the SIRT1 gene is determined by quantitative RT-PCR, while protein expression will be assessed by Western blotting or immunohistochemistry.

Task 4. Molecularly dissect SIRT1 and telomerase activity in HPV-related or unrelated carcinogenesis.

The effect of SIRT1 inhibition by both pharmacological treatment or gene silencing, alone or in combination with cisplatin and/or ionizing radiation (IR), will be assessed on cell growth and survival of cervical, anal, oral and oropharyngeal cell lines. In addition to the use of standard silencing approaches, TERT and SIRT1 targeting will be also performed using AuNP-Cas9, the novel tool for gene editing developed by I-GENE (see UO2). TERTpm and SIRT1 overexpressing organoids will be treated with serial dilutions of telomerase inhibitors (i.e. RG1603, Cantide, AZT, 6-thio-dG) and EX527, respectively, in combination with ionizing radiation or cisplatin to evaluate the increased anticancer effect of the combinatorial therapeutic approaches.

Task 5. RNA seq and pathway analysis.

Total RNA will be extracted from selected tumor tissues, derived organoids and cell lines, converted into mRNA libraries, and paired-end sequenced on Illumina HiSeq 2000 Genome Analyzer (Eurofins Genomics). The main pathways activated and suppressed in different cancer groups will be identified by KEGG pathway analysis

Specific aim 2

To establish organoids from patients-derived SCC using both cancer-associated fibroblasts (CAFs) and squamous cancer cells to mirror tumor architecture and microenvironment and to evaluate novel therapeutic combinatorial approaches.

Task 1. Establishment of SCC-derived organoids

Autologous human cancer associated fibroblasts (HCAFs) cells will be obtained from SCC biopsies and cultured on gelatine porous microbeads in a spinner flask bioreactor. In order to achieve a multi-layer organotypic tumor model, micro-tissue precursors will be assembled by means of a bottom-up approach to form a stroma-equivalent. Then keratinocytes derived from TERTpm or SIRT1 expressing cell lines (i.e. SiHa, SW954, etc.) will be seeded on the top of the stroma-equivalent. Keratinocytes differentiation and stratification will be induced by means of an optimized air-liquid interface culture and histologically analyzed (Masson's trichrome and picro Sirius red staining), using immunofluorescence. Immunohistochemistry, or molecular analysis. Organoids will be functionally characterized by histological, immunofluorescence, and immunohistochemical analysis.

Task 2. Address the feasibility of novel combinatorial therapeutic approaches in murine models engrafted with organoids as physiologically relevant clinical surrogate of human cancer models.

As the ultimate goal of this proposal is to develop treatment de-escalation strategies for distinct molecular subtypes of anogenital and head&neck SCC, the results obtained from the in vitro models described in Task1 and 2 will be instrumental for the setting up of a pre-clinical model of de-escalating therapies. De-escalating doses of both cisplatin and radiotherapy will be tested in combination with intraperitoneal administration of the SIRT1 specific inhibitor EX527. This set of experiments will be performed in a syngeneic mouse model of HPV-induced SCC obtained by subcutaneously injecting (or orthotopically implanting) of diverse cell lines including TC-1 and C3 cells.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Moreover, NOD.CB17-Prkdc SCID mice (NSG) will be subcutaneously implanted with 2 mm diameter human epithelial-derived organoids in 100 ul Matrigel. Telomerase inhibitors, such as (6-thio-dG) and GRN163L, and the SIRT1 inhibitor EX527 will be administered alone or in combination with cisplatin in order to evaluate the effect on tumor growth. In addition, tumor sections treated or not with the selected drugs will be analyzed for blood vessels formation and vascular markers (i.e. CD31). The statistical analysis will be conducted through the two-way analysis of variance (ANOVA) and by the Bonferroni correction test. Tumor engraftment procedure will follow Standing Operating Procedure (SOP) available at the site: <https://pdmr.cancer.gov/sops> (SOP50101).

Task 3. Assess the prognostic and clinical significance of TERTpm and SIRT1 expression in HPV-related or unrelated SCC. The clinical relevance of telomerase and SIRT1 upregulation in SCC biopsies will be investigated through analysis of online data repositories or immunostaining of human tumors. SIRT1 expression levels and localization in HPV positive vs. HPV negative anogenital and head&neck cancers will be analyzed on site and through the ongoing collaboration with UO1, UO2 and UO4. In addition, correlation between immune cell infiltration and telomerase or SIRT1 expression will be also evaluated.

Specific aim 3

To evaluate new therapeutic combinations, including a thermo-inducible double strand DNA break g-RNA/dCas9 editing system, in NSG mice engrafted with organoids derived from oral, oropharyngeal and ano-genital cancers as clinical surrogate of human tumors.

Task 1. Engineering AuNP-Cas9 to SCC cells and SCC-derived organoids

As shown in Fig. 2, the AuNP-Cas9 system is guided to specific mutations by a guide RNA (gRNA) interacting with a catalytically dead Cas9 (dCas9, D10A/H840A). Such Cas9:gRNA complex, hereafter ribonucleoprotein (RNP), has been designed for melanoma cells and is delivered by plasmonic gold nanoparticle (AuNP) tuned to absorb a specific optical wavelength of a few nanoseconds emitted by a small portable laser. A nanotransistor (NT) converts the beam radiation into heat that raises the temperature to about 80°C in milliseconds activating a thermo-sensitive restriction enzyme (RE) coupled with the NT and operating at 65°C. In this conformation and in melanoma cells, the RE shows less than 10% activity at 37°C, heat spreads within 10 nm from the AuNP surface, and the whole AuNP-Cas9 enters spontaneously in the nucleus of human melanoma cells A375, does not cluster, and specifically cuts the double strand DNA in A375 cells and in Zebrafish. Within the first six months of activity, AuNP-Cas9 will be tested for its ability to enter and localize in the nucleus of cancer cell lines (anal, cervical, vulvar, oral, and oropharyngeal) acquired as described in Specific Aim 1, Task 1. In parallel, we will test for kinetic of laser-assisted activation, increment, and spread of the temperature. We aim to equal the performance observed with melanoma cells and Zebrafish. To obtain SCC optimized AuNP-Cas9 (S-AuNP-Cas9), we will consider changing laser wavelength and pulse intensity as well as testing AuNP of different diameters and NT changing the light scattering.

Task 2. Design of S-AuNP-Cas9 targeting SSC mutations

With the aim to identify the most specific, suitable, and conserved targets to develop the gRNAs, we will examine the array of mutations of TERTpm, HPV genome sequence, and others that may arise by the genomic characterization of collected tissues and organoids. We will synthesize gRNA against six different targets to test S-AuNP-Cas9 for double strand DNA cleavage using synthetic DNA templates of about 1.5 Kb each. Efficiency will be compared with conventional Cas9:gRNA complex tested in parallel.

Task 3. Assessment of S-AuNP-Cas9 with tumor cell lines and SCC-derived organoids

Three gRNAs selected from Task 2 and an irrelevant gRNA will be used to produce four sets of S-AuNP-Cas9. Efficiency and off-target activity will be preliminarily tested in cancer cell lines bearing such mutations and irrelevant cells. We aim to

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

achieve >50% mortality of tumor cells with a single treatment and <5% apoptosis of cells bearing no mutations or using the irrelevant gRNA. The gRNAs achieving these goals will be used to test the S-AuNP-Cas9 in SCC-derived organoids. To deliver the gene editing system into the organoids, we will take advantage of the results and experience being acquired using AuNP-Cas9 to treat normal and melanoma skin biopsies.

Task 4. Analysis of S-AuNP-Cas9 efficacy in tumor implanted NSG mice

NSG mice subcutaneously implanted with SSC organoids will be treated with at least one specific gRNA (the number depends on the outcomes of Task 3) and the irrelevant gRNA. To limit the number of animals, a single animal will be treated in the implanted tumor and in the normal skin. In vivo study will be designed according to the results achieved in I-GENE proposal that will commence in vivo tests in melanoma mice in three months. These results will be essential to reducing preliminary tests to assay laser safety and penetration of the nanoformulation in naïve and organoid-implanted skin. From this ground, we aim to obtain an S-AuNP-Cas9 system efficient against SCC in vivo by the end of the study.

Experimental design aim 1

Task 1. Define the molecular subclasses of anogenital and head&neck SCC as well as derived cell lines.

Tumor biopsies (fresh tissues or FFPE blocks) will be obtained from anogenital and head & neck cancer patients and used for: i) the molecular analysis described in Tasks 2-5; and ii) organoid generation.

Task 2. Evaluation of cancer driver mutations and telomerase enzyme activity.

The mutation profiles of a panel of driver genes and TERT promoter in tumors and cell lines will be analysed by AmpliSeq Cancer Hotspot Panel, and the telomerase enzyme activity by TRAP and ddPCR methods to distinguish TERT addicted from non-TERT-addicted tumors.

Task 3. Molecular analysis of HPV status and SIRT1 expression

All the tissues harvested in Task 1 will be also characterized for mucosal hrHPV DNA and RNA status by PCR and ddPCR, including expression levels of the spliced E6*I isoform. Serial sections will be also stained in immunohistochemistry (IHC) with antibodies against the cellular proliferation marker MCM-7 which is regarded as a surrogate marker of E6/E7 deregulation and p16INK4a. SIRT1 expression levels and localization in HPV+ vs. HPV- SCC and cell lines will be determined by RT-PCR, Western blotting and IHC.

Task 4. SIRT1 and telomerase activity in HPV-related or unrelated carcinogenesis

The effect of SIRT1 and telomerase inhibitors, as well as their combined effect with cisplatin and ionizing radiation, will be evaluated in HPV+ and HPV- cell lines or patient-derived 3D organoids. Cells and organoids will be treated with either SIRT1 or TERT inhibitors, alone or in combination with cisplatin, with or without radiotherapy. SIRT1 and TERT depletion will also be achieved through transient transfection of specific siRNAs or using AuNP-Cas9, the gene editing developed by UO2. Extracts from treated cells or organoids will be used to analyse mRNA, protein expression levels, and activation status of a panel of cellular and viral proteins by Western blotting, qPCR, ddPCR, and transcriptome analysis.

Task 5. RNA seq and pathway analysis.

RNA extracts from the samples treated as described in Task 4 will be used to perform transcriptome analysis, followed by pathway analysis with KEGG mapper.

Experimental design aim 2

Task 1. Establishment of SCC-derived organoids

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Three D tumour organoids will be obtained in vitro by co-culturing of HCAFs, producing the extracellular matrix, with TERTpm or SIRT1 expressing SCC cells as previously described (De Gregorio et al. 2020). Both primary tumours and 3D organoids will be histologically characterized. Serial sections will be also analyzed by IHC using the same panel of cellular and viral markers described in Aim 1.

Task 2. Address the feasibility of novel combinatorial therapeutic approaches in murine models

To assess the anticancer efficacy of TERT or SIRT1 inhibition/depletion, C57BL/6J mice will be injected subcutaneously (s.c.) with the HPV16-transformed TC-1 or C3 cells, while human-derived 3D organoids will be grown s.c. into immunosuppressed mice (e.g. NSG). De-escalating doses of both cisplatin or radiotherapy will be used in combination with intraperitoneal administration of the SIRT1 or TERT inhibitors to assess the enhancement of their anti-cancer activity by the combinatorial treatments in both mice models. Tumor growth will be measured by in vivo imaging as both TC-1 and C3 have been engineered to express the luciferase gene, and the tumors will be removed, weighted, and then formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) to evaluate histology and expression of viral or cellular markers by IHC, including effector molecules of cell death and vascular markers.

Task 3. Assess the prognostic and clinical significance of TERTpm and SIRT1 expression in HPV-related or unrelated SCC. The prognostic role of telomerase and SIRT1 upregulation in SCC biopsies will be investigated through the analysis of online data repositories as well as the immunohistochemical analysis that will be performed using the tumors harvested as detailed in Aim 1. Quantification will be performed using Fiji scripts (ImageJ, <https://Fiji.sc/>) to determine the percentage of positive cells per tissue area. Comparisons will be performed by two-tailed unpaired Student's t-test using GraphPad Prism version 8.00 for Windows.

Experimental design aim 3

Task 1. Engineering AuNP-Cas9 to SCC cells and SCC-derived organoids

AuNP-Cas9 optimized to enter SCC cell lines (S-AuNP-Cas9) will be achieved using AuNPs terminating with N-hydroxysuccinimide active ester moieties coupled with a temperature nano-sensor and a Nitrilotriacetic acid group enabling binding Cas9 or dCas9 via His-tag affinity. Laser wavelength and pulse intensity will be adjusted to maximize Cas9 activation in this milieu.

Task 2. Design of S-AuNP-Cas9 targeting SSC mutations

The gRNAs targeting mutations defined in Aims 1 and 2 will be designed using online algorithms, combined with S-AuNP-Cas9, and tested for double-strand DNA cleavage using synthetic DNA templates.

Task 3. Assessment of S-AuNP-Cas9 on tumor cell lines and SCC-derived organoids

Three S-AuNP-Cas9 specific for SSC mutations and one unrelated will be optimized for entry, nuclear localization, and DNA cleavage. We aim to achieve >50% mortality and <5% apoptosis of tumor and irrelevant cells with a single treatment, respectively. The analysis will be initially performed in cancer cell lines and then in SCC organoids.

Task 4. Analysis of S-AuNP-Cas9 efficacy in tumor implanted C57BL7/6 and NSG mice

The murine models developed in Aim 2 will be initially used to evaluate the penetration of S-AuNP-Cas9 applied locally in normal and tumor tissues. The goal is to have no activation of S-AuNP-Cas9 in normal skin with selective and effective elimination of neoplastic tissues or cells harboring the targeted mutations.

Picture to support preliminary data

Figures 1-3.pdf

Hypothesis and significance

Pan-cancer analyses showed that tumors are more likely to be genetically similar based on the type of cell in which they

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

originate and the underlying driving molecular events, rather than the anatomical site where they grow. Therefore, the identification of common molecular factors that can be targeted by specific drugs may be fundamental to allowing in-depth tumor stratification and the development of tailored therapies. The overarching hypothesis of this proposal is that distinct subgroups of SCC originating from mucosal epithelial cells of the anogenital tract and head and neck region share molecular signatures useful for host-targeted therapies. Our preliminary results showed that TERT promoter mutations and telomerase overexpression are the main cancer driver events in the majority of SCC of anogenital tract and head&neck region. Concerning HPV-positive tumors, UO3 has demonstrated that inhibition of the cellular deacetylase SIRT1, which is overexpressed in HPV-associated cancers, by pharmacological treatment with the specific inhibitor EX527 (6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-1-carboxamide, alias Selisistat) restores functional p53 expression in cancer cells thereby enhancing the effectiveness of existing anticancer therapies. Whether SIRT1 overexpressing cancer cells also harbor TERT mutations is not known yet. Thus, the proposed functional and molecular characterization of the cellular gene TERT and SIRT1 in anogenital and head&neck SCC may pave the way for the development of new host-targeted therapy based on TERT and SIRT1 inhibition either pharmacologically or by gene editing using the innovative approach developed by UO2. As SCC from both anogenital tract and head and neck region are set to remain a major health concern for the foreseeable future, and the available therapies, which mainly include surgery, radiotherapy, and standard chemotherapy, are causing a series of adverse effects that are particularly harmful and lead to permanent damage, the availability of novel strategies enhancing the anticancer effectiveness of current therapies while reducing the side effects represents an urgent medical need.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Cancer patients will be enrolled at the participating Centers upon approval by the Institutional Ethical Committee. A structured questionnaire in paper format (case report form, CRF) will be used to collect data that will include: age, risk factors (alcohol, smoking, others), comorbidities, type of cancer and disease stage, treatments, type of surgery, relapse, histology, and positivity to selected biomarkers. Patient information collected in the CRF, in accordance with applicable laws and regulations, will be recorded and stored in an electronic database with pseudonymization of data. The patients' sensitive data will be readable only by the clinical staff from the centers involved in the project. Access to the database is protected by password. Each case will be assigned a unique code [eg. INT-HN-001T (head and neck cancer); INT-AN-001T (anal carcinoma)]. Tumor tissues for research will always be surplus surgical tissues released by the pathologists once sufficient samples have been collected for routine diagnosis. Human-derived SCC cell lines will be used in parallel. In vitro data of gRNAs and S-AuNP-Cas9 concern specific and off-target cleavage and stability, cell entry, and nuclear localization in normal and tumoral cells. In vivo data are related to mortality of cancer cells and apoptosis of normal cells in murine models irradiated with laser beams at different W/m² and treated with S-AuNP-Cas9 coupled with mutation-specific and unrelated gRNAs.

Statistic plan

The number of patients to be enrolled in each group is based on a prevalence calculation. According to the current literature, the prevalence of TERT promoter mutation and HPV infection in SCC is 30% and 35% in head and neck cancer, 20% and 95% in cervical cancer; 50% and 30% in vulvar cancer, 50% and 70% in anal cancer, respectively (Tornesello et al., 2018; Salama et al. 2022; Cosner et al., 2022; de Sanjosè et al., 2019). Based on these estimates and to reach a 90% chance of showing a significant difference at the two-sided 0.05 level, at least 30 patients in each group will be enrolled. A 10% margin error gives a final number of 30-40 patients per group. The analysis of HPV prevalence will be compared between cancer groups (i.e. head and neck, vulvar, and anal cancer groups). T-test will be performed for quantitative data. Regarding animal studies, tumor incidence curves will be performed to analyze tumor engraftment (first appearance of a palpable mass) with the Kaplan Meier method. Molecular and morphological characteristics of the treated tumors will also be evaluated and the statistical analysis will be performed by the two-way analysis of variance (ANOVA) and by the

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Bonferroni correction test. For gene editing, DNA damage/cell will be expressed as the mean of at least three independent experiments plus standard deviations. The efficiency of S-AuNP-Cas9 gene editing in vitro and in vivo will be evaluated by comparing S-AuNP-Cas9 coupled with mutation-specific and unrelated gRNAs. Data from toxicity tests and cell survival will be obtained from three independent experiments.

Statistical analysis

Statistical analyses will be performed using GraphPad Prism 6 and Epi Info 7.0.9.34 software.

Cancer patients will be stratified by tumor histology, age, HPV status and mutation profile. Comparison between groups will be performed using Mantel Haenszel corrected chi2 test. Differences will be considered statistically significant when P values are less than 0.05.

The G * Power software will be used to estimate the number of animals required in each experiment. Specifically, selecting the F test as the Test family and the ANOVA as the statistical test with fixed effects, a number of animals equal to seven (n=7) in each test group has a power of 90% with an alpha (probability error) of 0.05 and an effect size f equal to 0.52. The statistical analysis will be performed through the two-way analysis of variance (ANOVA) and the Bonferroni correction test. Tumor engraftment and growth in mice will be evaluated by the Kaplan Meier method. Analysis of DNA damage/cell will be performed by One-Way ANOVA followed by multiple comparison tests. The efficiency of gene editing will be assessed using a Chi-squared test.

Timing of analysis data

Duration of the enrollment: the patients will be enrolled prospectively over a study period of 18 months. Retrospective cases will be also retrieved during the indicated time interval.

Therapy: the proposal does not include any changes in patients' therapy and will not interfere with the standard therapies that patients receive.

Follow up: this proposal does not include any follow up assessment

5.6 Expected outcomes

The proposed project will:

- Fully characterize the actionable oncogenic pathways in HPV-related as well as in HPV-unrelated or TERTpm cancers.
- Provide the proof of concept for selected drugs to be effective against SIRT1 expressing and TERTpm 3D organoids or cell lines engrafted in mice to allow rapid transfer of novel therapies into clinical trials.
- Develop pre-clinical mouse models with engrafted SCC organoids.
- Devise novel gene-editing tools for selective in vitro and in vivo elimination of SCC cells or tumor-derived organoids harboring specific mutations.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The long standing experience of the team in molecular biology studies along with their scientific background provide the expertise requested for the achievement of the aims described in the project. Specifically, they have a long-lasting expertise in the generation of 3D organoids (dermis, skin, cervix) using endogenous extracellular matrix as well as in tumor models. Patient accrual is guaranteed by the flow of cancer patients (and samples) referred on a daily basis to our clinics. The Animal Facilities are equipped for xenograft models and they include two specific pathogen-free vivarium (SPF) to house immune deficient mice. Surgical and behavioral testing rooms, mouse genetic laboratories and imaging resources are also available.

The ongoing European project working on laser-inducible NP-mediated gene editing will allow us to pick up the safest and most efficient systems and design ad hoc and clear-cut tests. If testing and tuning of laser-mediated activation proved too long to fit in the timeframe of current proposal, we will use NPs functionalized with standard Cas9 and Cas13d. These NPs

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

are already available, spontaneously penetrate into cell nuclei and edit DNA and RNA at high efficiency (Lai et al., 2021). If targeting of mutations is not sufficient, we will address alternative pathways, such as reducing Telomerase synthesis by cleavage of its mRNA and disruption of immune-tolerant genes (e.g. PDL1).

5.8 Significance and Innovation

Understanding the biological and clinical significance of novel signaling pathways involving the cellular deacetylase SIRT1 and telomerase in SCC oncogenesis, coupled with the development of innovative targeting strategies such as pharmacological inhibitors and gene editing, represents an urgent research and medical need. A key element of innovation is the identification of predictive biomarkers for targeted therapy in SCC of the head&neck region and anogenital tract. One of the ground-breaking aspects of this study is the potential to develop de-escalating strategies while increasing tumor cell sensitivity to genotoxic agents and ionizing radiation. Another remarkable goal of this proposal is the generation of innovative, safe, and low-cost light-switchable systems of genome editing. Design and administration of an inactive nanoplatform that can be activated in tumour cells ensures high safety and may represent a breakthrough in medicine with applications that go beyond gene therapy.

5.9 Bibliography

Annunziata et al. Int J Cancer. 2018;143:1153-1161. doi: 10.1002/ijc.31412.
 Arndt & MacKenzie. Nat Rev Cancer. 2016;16:508-24. doi: 10.1038/nrc.2016.55
 Cancer Genome Atlas. Nature. 2015;517:576-82. doi: 10.1038/nature14129.
 Cancer Genome Atlas. Nature. 2017;543:378-384. doi: 10.1038/nature21386.
 Cosner & Narang. JCO Oncol Pract. 2021;17:209-211.
 De Gregorio et al. Acta Biomater. 2020;116:209-222. doi: 10.1016/j.actbio.2020.09.006.
 de Sanjosé et al. JNCI Cancer Spectr. 2019;2:pk045. doi: 10.1093/jncics/pky045.
 Gariglio et al. IT 1020200002328; PCT/IB2021/059055.
 Gatta et al. Eur J Cancer. 2015;51:2130-2143. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.043.
 Giraldi et al. Ann Oncol. 2017;28:2843-2851. doi: 10.1093/annonc/mdx486.
 Guerra et al. Cell Death Dis. 2021;12:959. doi: 10.1038/s41419-021-04141-5.
 Lai et al. Int J Mol Sci. 2021b; 22:3247. doi: 10.3390/ijms22063247
 Lai et al. Sci Rep. 2021b; 11:11221. doi: 10.1038/s41598-021-90219-1
 Lai et al. J Virol. 2021a;95:e0135821. doi: 10.1128/JVI.01358-21.
 Langsfeld et al. PLoS Pathog. 2015; 11:e1005181. doi: 10.1371/journal.ppat.1005181.
 Machiels et al. Ann Oncol. 2020;31:1462-1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011.
 Proctor et al. Int J Gynecol Cancer. 2020;30:100-106. doi: 10.1136/ijgc-2019-000793.
 Rachakonda et al. Int J Cancer. 2021;149:1852-1862. doi: 10.1002/ijc.33750.
 Raitanen et al. Gynecol Oncol. 2004;93:155-63. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.12.033.
 Salama et al. Mod Pathol. 2022;35:274-282. doi: 10.1038/s41379-021-00942-3.
 So et al. Oncogene. 2018;37:5191-5204. doi: 10.1038/s41388-018-0339-4.
 Starita et al. Int J Cancer. 2022;150:1879-1888. doi: 10.1002/ijc.33990.
 Tang et al. Cell. 2008;133:612-26. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.025.
 Tchelebi et al. CA Cancer J Clin. 2022;72:183-195. doi: 10.3322/caac.21712.
 Vaziri et al. Cell. 2001;107:149-59. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00527-x.
 Wang et al. Anticancer Drugs. 2020;31:19-26. doi: 10.1097/CAD.0000000000000824.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Aim 1 Deliverables: 1. Patients' enrolment and tumor processing (M 18); 2. Mutation profiling (M 20); 3. Molecular & functional characterization of SIRT1, TERT, and HPV (M 20); 4. RNA seq and pathway analysis (M 23).

Aim 1 Milestones: MS1. IEC approved; MS2. Enrolment completed; MS3. Specimens processed; MS4. TERT and SIRT1 tested; MS5. RNA seq/pathways performed.

Aim 2 Deliverables: 1. 3D organoid generation (M 16); 2. Combinatorial therapies in mice (M 20); 3. TERTpm and SIRT1 prognostic significance in SCC (M 23).

Aim 2 Milestones: 1. 3D organoids developed; 2. Therapies tested in mice; MS 3. TERTpm and SIRT1 prognostic significance assessed

Aim 3 Deliverables: 1. Development of SCC-adapted AuNP-Cas9 (M 6); 2. Design of gRNAs specific for SCC (M 6-9); 3. Testing gRNAs in cells and organoids (M 10-18); 4. Assessing laser activity in vitro & in vivo (M 16-24).

Aim 3 Milestones: 1. AuNP-Cas9 adapted to SCC tissues; 2. gRNAs targeting SCC mutations; 3. gRNAs tested; 4. Laser tested

Milestones 12 month

- Approval by Institutional Ethical Committees;
- Enrollment of 50% of planned number of cases;
- Mutational analysis and definition of HPV status in cell lines;
- Development of 3D organoids
- Pathway analysis in both cell lines and organoids;
- Development of SCC-adapted AuNP-Cas9
- Design of gRNAs specific for SCC and testing of selected gRNAs in SCC cultures and organoids

Milestones 24 month

- Completion of patients' enrolment and samples' collection;
- Mutational and pathway analysis of tumour tissues;
- Analysis of TERT and SIRT1 activity in cell lines, organoids and tumour biopsies;
- Testing of combinatorial therapeutic approaches in vitro and in vivo
- Evaluation of laser safety, penetration, and activity of S-AuNP-Cas9 in vitro and in vivo

Gantt chart

Gantt 2022.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

All the 4 institutions offer excellent working conditions, state-of-the-art facilities and infrastructures, and access to clinically relevant human samples. The scientific environment at these institutions is highly dynamic and international, constantly fostering national and international networks by promoting scientific and cultural exchanges. They provide most central services, such as state-of-the-art flow cytometry and sorting facilities, radioisotope lab, cell imaging and histology facility, informatics services, two animal facilities, one in Naples and one in Pisa, hosting on-site breeding and sterile housing for immunodeficient mice, BL2 areas for viral vector work and trained veterinary staff. Specifically relevant for the proposal are: confocal microscopes for super-resolution and live cell imaging; wide field Thunder Imager 3D Live Cell & 3D Cell Culture systems; fluorescence microscopes equipped with "LAS Application Suite Measurement" and deconvolution software; histology workstations; microtomes and cryostats; automatic digital slide scanner Panoramic MIDI ; Laser Microdissection Inverted Microscope Nikon Eclipse Ts100; the four lasers flow cytometry Attune, fluorescence microscopes (EVOS Flويد & Varioskan), the automated confocal microscopy Operetta CLS used to analyze the localization of viral proteins and

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

genome, protein-protein interaction, gene expression, and live-cell assay for kinetic and dynamic measurements. Other instruments used for the study are: QX200 Droplet Digital PCR (Bio-Rad); GelDoc and ChemiDoc Touch imaging systems; Biacore X100 systems for SPR analysis; BD FACSymphony™ and BD FACS Aria™ Fusion sorters; and one NextSeq 550 NGS system (Illumina). IVIS® Spectrum in vivo imaging system, PerkinElmer® RS 2000 Small Animal and Cell Irradiator, Rad Source Technologies Inc.

Mice will be housed in the animal facilities of Naples, UPO Novara, and the one located at the Retrovirus Center of the University of Pisa, also directed by Prof. Mauro Pistello. The latter is of BSL3 grade and fully authorized and equipped to house and breed mice. This facility will be used to house normal and immunodeficient mice with implanted tumors and test in vivo safety and efficiency of S-AuNP-Cas9

Subcontract

Not applicable

5.12 Desc. of the complementarity and synergy of secondary collab. researchers

The overall strategy of this proposal is based on an interdisciplinary platform including basic researchers, pathologists, and clinicians aiming to translate insights from basic cancer biology into short-term deliverables. The research team is well integrated and suited to carry out the proposed work. Furthermore, this collaborative team guarantees that the scientific background, reagents, access to clinically relevant human samples, and expertise requested for the achievement of the objectives described in the proposal are actually present and will be applied to the project.

In addition to the core team, the personnel involved in each UO will be as follows:

UO1. Noemy Starita (Research Assistant, Mol Biol & Viral Oncol Unit), will perform cell culture and molecular biology studies. Anna Lucia Tornesello (Research Assistant, Mol Biol & Viral Oncol Unit), will be in charge of gene mutation and expression analyses. Paolo Muto (Director of Oncologic Radiotherapy Unit), will supervise ionizing radion experiments on SCC cells. Giovanni Salzano (MD, Head and Neck Cancer Unit) and Francesco Perri (MD, Medical Oncology Unit) will enroll head and neck patients. Rossella De Cecio (MD, Pathology Unit) will be in charge for histological diagnosis and retrieval of retrospective SCC cases.

UO2. Laura Del Bono (MD, Infectious Disease Unit) coordinates the clinical, diagnostic, and therapeutic path set in immunosuppressed (IS) patients. She will provide SCC cases from highly selected patients, including those from the archive that includes > 700 tumors. Claudia Menconi (MD, Multidisciplinary Clinical Proctological Center) is expert in HRA (high resolution anoscopy) for LSIL/HSIL screening and collaborates with Dr. Naldini, for the clinical management of (IS) patients. Antonio Giuseppe Naccarato (MD, Director of Anatomopathology Unit) will perform the histological characterization of tumors.

UO3 Paolo Aluffi Valletti (MD, Professor of Otorhinolaryngology) will provide us with HNSCC cases and help us interpret the results in the pre-clinical models and human tumors., Cinzia Borgogna (PhD, Associate Professor of Medical Microbiology) will be instrumental to supervise the immunohistochemical analysis and imaging, Irene Lo Cigno (PhD, Assistant Professor of Medical Microbiology) will be in charge of all the experiments in the pre-clinical models, Federica Calati (PhD, Post-doctoral Fellow) will perform the biochemical analysis, Carlo Girone (PhD student) will perform the experiments in the animal models.

UO4. Mattioli Eliseo (MD, Pathology Unit) and Giuseppe De Palma (Research Assistant, BBMRI BioBank) will select and process FFPE SCC cases.

5.13 Translational relevance and impact for the national health system (SSN)

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornosello Maria Lina

What is already know about this topic?

Much of the difficulty in studying and treating head&neck and anogenital SCC lies in the fact that they are a heterogeneous group of cancers arising from distinct anatomic subsites, associated with varied risk factors. Chronic exposure to tobacco and alcohol is thought to promote diffuse and progressive molecular alterations in grossly normal epithelium. Further complicating the picture is the current rise in rates of oropharyngeal cancer whereby HPV was eventually identified as the key risk factor for this aberration and HPV-related oropharyngeal cancer has since demarcated itself as a distinct clinical entity among HNSCC. Additionally, as in other solid tumors, they have been associated with dysregulation of various oncogenes and tumor suppressor genes. Thus, mechanistic understanding and identification of cellular pathways that may allow functional subgrouping of HN and anogenital SCC holds the potential for the development of new diagnostic/prognostic/therapeutic approaches

Details on what is already know about this topic

- HPV-associated SCC of the head&neck region and anogenital tract represent distinct entities with superior prognosis compared to HPV-negative SCC (Machiels et al., 2020; Proctor et al., 2020; Tchelebi et al., 2021)
- Comprehensive genomic characterization identified specific molecular features and actionable pathways in HPV-positive versus HPV-negative SCC (TCGA 2015, 2017; Salama et al. 2022).
- Mutations in TERT promoter are highly frequent in SCC and are markers of telomerase-addicted tumours and poor outcome (Annunziata et al. 2018; Rachakonda et al. 2021; Starita et al. 2022)
- The cellular deacetylase SIRT1 is crucial for p53 deacetylation and for HPV-related transformation, thus providing an attractive option to inhibit cancer cell proliferation (Langsfeld ES. et al., 2015; So D. et al., 2018; Tang Y. et al., 2008; Vaziri H. et al., 2001; Wang et al., 2020)

What this reasearch adds?

The proposing group has already identified two pathways, such as the activating mutations in the telomerase reverse transcriptase promoter (TERTpm) and ensuing TERT overexpression, and the upregulation of SIRT1 in HPV-positive cancers, that are both targetable to develop new host-targeted therapeutic interventions. This proposal will define the antitumor effectiveness of TERT and SIRT1 targeting along with their clinical significance, including their potential use for the identification of specific subgroup of SCC for which targeting of these pathways may represent a more effective therapeutic intervention. The ultimate goal of this proposal is to develop de-escalation strategies to enhance the effectiveness of existing drugs, e.g. genotoxic agents and ionizing radiation, and reduce radio- and chemotherapy-related toxicity.

Details on what this reasearch adds

- The project team has recently showed that TERTpm re-activate telomerase in a high proportion (20%-60%) of HPV-negative SCC (Annunziata et al 2018; Starita et al 2022), and that SIRT1 is a therapeutic target in HPV-positive tumours (Gariglio, PCT WO 2022/070161 A1).
- This proposal will analyze the anti-cancer effectiveness of TERT and SIRT1 using in vitro & in vivo pre-clinical models.
- Telomerase and SIRT1 inhibitors, in combination with standard treatments, represent new approaches for de-intensification therapies (Arndt et al. 2016). Pre-clinical assessment of these inhibitors in mice engrafted with 3D organoids, recapitulating tumor pathophysiology, will allow rapid transfer of tailored therapies to the clinic.
- A novel therapeutic strategy based on a thermally activated CRISPR complex (AuNP-Cas9), comprising a nanotransducer (NT) covalently linked to a plasmonic gold nanoparticle (AuNP), represents a promising non-toxic anti-cancer treatment (Lai et al 2021a, 2021b, 2021c)

What are the implications for public health, clinical practice, patient care?

The current paradigm for diagnosis and treatment of head&neck and anogenital SCC is complicated by the varied roles of surgery, radiation, and chemotherapy that are dependent on anatomic subsite, stage, and tumor pathology. The treatment involves radiotherapy, chemotherapy, or surgery, all with devastating effects on the targeted anatomical sites. Thus,

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

alternative anticancer/antiviral therapies with fewer side effects hold great potential to improve patient outcomes. There is a global consensus on the need for treatment de-escalation (i.e., reduction of treatment toxicity while preserving its anti-tumor efficacy) or alternative therapeutic strategies for these patients. This proposal aims to fulfill these clinical needs and this is all the more important given that the impact of head&neck and anogenital SCC is projected to increase in Western countries.

Details on what are the implications for public health, clinical practice, patient care

Head&neck as well as anogenital cancers are heterogenous and aggressive tumours, with high unmet medical need. In Europe, 5-year survival rate is 45% for oral cavity, 39% for the oropharynx, 25% for the hypopharynx, 59% for the larynx (Gatta et al. 2015). The current treatment regimens cause significant long-term toxicities and lasting physical and emotional distress in treated patients. Alternative treatments and de-escalation therapies are crucial to minimize the negative secondary effects while maintaining overall survival and disease-free survival. Discovery and validation of new targetable pathways is an important opportunity for the development of effective therapeutic strategies. Validation of an inducible CRISPR approach under testing for other neoplasia lies the foundation to expand the field of application of a novel therapeutic approach. The proposed study is highly innovative, extremely cost-efficient and has also great potential to be translated in the clinic.

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

6 - Budget

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
1 Staff Salary	128.280,00	128.280,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	337.500,00	0,00	337.500,00	35,16
3a.1 Equipment (Leasing -	25.000,00	15.000,00	10.000,00	1,04
3a.2 Equipment (buying)	15.000,00	9.000,00	6.000,00	0,62
3b Supplies	465.500,00	0,00	465.500,00	48,49
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	6.000,00	0,00	6.000,00	0,62
7 Travels	24.000,00	0,00	24.000,00	2,50
8 Publication Costs	20.500,00	0,00	20.500,00	2,14
9 Dissemination	19.000,00	0,00	19.000,00	1,98
10 Overheads *	66.500,00	0,00	66.500,00	6,93
11 Coordination Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	0,52
Total	1.112.280,00	152.280,00	960.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

UO1: Co-funding is 4 M/P Maria Lina Tornesello, 1 M/P Franco IONNA and 2M/P Valentina Borzillo

UO2: Co-funding is 1 M/P Mauro Pistello, 1 M/P Laura Del Bono e 1 M/P Giovanni Naldini

UO3: Co-funding is 2 M/P Marisa Gariglio, 1M/P Renzo Boldorini

UO4: Co-funding is 1M/P Oronzo Brunetti

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff participants are recipient of salaries from public Institutions performing research activities in biomedical field
2 Researchers' Contracts	Financial support is requested for researchers with 100% effort on the project for two years; Financial support is requested for one technician with 100% effort on the project for 18 months
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Thermocycler; Bioreactor for 3D culture

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

3b Supplies	Reagents for tissue storage and cell culture: media, sera, and reagents; Reagents for conventional PCR, Real Time PCR and droplet digital PCR; PCR arrays for selected pathways; Antibodies and reagents for histochemistry, immunofluorescence, Western blot
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Bioinformatics softwares
7 Travels	Travel expenses and registration fees related to the participation in National/International meeting in the field of the project for results dissemination
8 Publication Costs	Publication costs in peer reviewed journals
9 Dissemination	Organization of a National/International conference on the field of the project for results dissemination
10 Overheads	The Istituto Nazionale Tumori Fond Pascale for administrative processing of research grants applies an overhead of 7%
11 Coordination Costs	A dedicated funding is requested for semiannual meetings of project participants to share the activities and results of the project

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Proposed total budget UO1 Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	49.000,00	49.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	150.000,00	0,00	150.000,00	39,47
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	25.000,00	15.000,00	10.000,00	2,63
3a.2 Equipment (buying)	15.000,00	9.000,00	6.000,00	1,58
3b Supplies	155.500,00	0,00	155.500,00	40,92
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	6.000,00	0,00	6.000,00	1,58
7 Travels	8.000,00	0,00	8.000,00	2,11
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	1,58
9 Dissemination	7.000,00	0,00	7.000,00	1,84
10 Overheads	26.500,00	0,00	26.500,00	6,97
11 Coordination Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,32
Total	453.000,00	73.000,00	380.000,00	100,00

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff participants are recipient of salaries from public Institutions performing research activities in biomedical field
2 Researchers' Contracts	Financial support is requested for Tiziana Pecchillo Cimmino T & Sara Amiranda Sara both with 100% effort on the project for two years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Thermocycler; Bioreactor for 3D culture
3b Supplies	Reagents for tissue storage and cell culture: media, sera, and reagents; Reagents for conventional PCR, Real Time PCR and droplet digital PCR; PCR arrays for selected pathways; Antibodies and reagents for histochemistry, immunofluorescence, Western blot
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Bioinformatics softwares
7 Travels	Travel expenses and registration fees related to the participation in National/International meeting in the field of the project for results dissemination
8 Publication Costs	Publication costs in peer reviewed journals
9 Dissemination	Organization of a National/International conference on the field of the project for results dissemination
10 Overheads	The Istituto Nazionale Tumori Fond Pascale for administrative processing of research grants applies an overhead of 7%
11 Coordination Costs	A dedicated funding is requested for semiannual meetings of project participants to share the activities and results of the project

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Proposed total budget UO2 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	44.400,00	44.400,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	65.000,00	0,00	65.000,00	27,08
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	140.000,00	0,00	140.000,00	58,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	6.500,00	0,00	6.500,00	2,71
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50
10 Overheads	16.500,00	0,00	16.500,00	6,88
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	284.400,00	44.400,00	240.000,00	100,00

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff participants are recipient of salaries from public Institutions performing research activities in biomedical and clinical fields
2 Researchers' Contracts	Financial support is for 3 researchers with 100% effort on the project: one will select patients and help in surgical procedures (2-years fellowship) and two researchers (1-year fellowship each) for statistical analyses and on the CRISER experiments
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Reagents for cell biology (general cell culture media, growth factors, antibiotics, fetal calf serum, etc). Reagents for molecular biology (cell transfection and transduction, gene editing, cloning, nucleic acid extraction, amplification, etc.). Reagents
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Not applicable
7 Travels	Travel expenses and registration fees to participate in National/International meeting in the field of the project for results dissemination
8 Publication Costs	Publication costs in peer reviewed journals
9 Dissemination	Organization of a National/International conference on the field of the project for results dissemination
10 Overheads	As requested for this proposal, the Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana will apply a 7% overhead for administrative processing of this research grants
11 Coordination Costs	Not applicable

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Proposed total budget UO3 Institution: Università del Piemonte Orientale (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	29.080,00	29.080,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	67.500,00	0,00	67.500,00	28,12
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	137.000,00	0,00	137.000,00	57,08
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	7.000,00	0,00	7.000,00	2,92
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	2,50
10 Overheads	16.500,00	0,00	16.500,00	6,88
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	269.080,00	29.080,00	240.000,00	100,00

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff participants are recipient of salaries from public Institutions performing research activities in biomedical field
2 Researchers' Contracts	Financial support is requested for one technician with 100% effort on the project for 18 months to perform in vitro and in vivo analysis
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Reagents and consumables for cell biology (culture flasks and plates, sterile pipettes, sterile tips, and cell culture media such as DMEM, RPMI, etc.
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Not applicable
7 Travels	Travel expenses and registration fees related to the participation in National/International meeting in the field of the project for results dissemination
8 Publication Costs	Publication costs in peer reviewed journals
9 Dissemination	Organization of a National/International conference on the field of the project for results dissemination
10 Overheads	As requested for this proposal, the University of Piemonte Orientale, Department of Translational Medicine will apply a 7% overhead for administrative processing of this research grants
11 Coordination Costs	Not applicable

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Proposed total budget UO4 Institution: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS)
Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	5.800,00	5.800,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	55.000,00	0,00	55.000,00	55,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	33.000,00	0,00	33.000,00	33,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	2.500,00	0,00	2.500,00	2,50
8 Publication Costs	2.500,00	0,00	2.500,00	2,50
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	7.000,00	0,00	7.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	105.800,00	5.800,00	100.000,00	100,00

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornosello Maria Lina

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff participants are recipient of salaries from public Institutions performing research activities in biomedical field
2 Researchers' Contracts	Financial support is requested for one researcher with 100% effort on the project during two years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Not applicable
3a.2 Equipment (buying)	Not applicable
3b Supplies	Antibodies and reagents for histochemistry, immunofluorescence, etc.
3c Model Costs	Not applicable
4 Subcontracts	Not applicable
5 Patient Costs	Not applicable
6 IT Services and Data Bases	Not applicable
7 Travels	Travel expenses and registration fees related to the participation in National/International meeting in the field of the project for results dissemination
8 Publication Costs	Publication costs in peer reviewed journals
9 Dissemination	Not applicable
10 Overheads	The Istituto Tumori of Bari for administrative processing of research grants applies an overhead below 7%
11 Coordination Costs	Not applicable

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Principal Investigator Data

Cognome: Tornesello
 Nome: Maria Lina
 Genere: F
 Codice fiscale: TRNMLN64L48G494D
 Documento: Carta d'identità, Numero: AT7474199
 Data di nascita: 08/07/1964
 Luogo di nascita: Pesco Sannita
 Provincia di nascita: BN
 Indirizzo lavorativo: Via Mariano Semmola
 Città: Napoli
 CAP: 80131
 Provincia: NA
 Email: mltornesello@virgilio.it
 Altra email: m.tornesello@istitutotumori.na.it
 Telefono: +393475917366
 Qualifica: Dirigente Biologo
 Struttura: UOC Biologia Molecolare e Oncogenesi Virale
 Istituzione: Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:
 Nome istituzione SSN: Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale"
 Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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.

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376570	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Applicant/PI Coordinator: Tornesello Maria Lina

Project validation result

			2023												2024											
		Topic	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Aim 1	Task 1	Patients’ enrolment, collection of tumour biopsies and acquisition of cell lines, histology	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18						
	Task 2	Mutation analysis (PIK3CA, KRAS, EGFR, FGFR3, PTEN, TP53, HRAS, and CDKN2A, TERT promoter)								8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20				
	Task 3	Molecular and functional characterization of SIRT1, TERT, and HPV status								8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20				
	Task 4	RNA seq and pathway analysis												12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Aim 2	Task 1	3D organoids derived from CAFs and HPV+ and HPV- SCC derived cell lines				4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16								
	Task 2	Inhibitory effect of combinatorial therapies in 2D cell lines and organoids in vitro and in the animal model				4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20				
	Task 3	TERTpm and SIRT1 prognostic significance in SCC																		18	19	20	21	22	23	
Aim 3	Task 1	Development of SCC-adapted AuNP-Cas9	1	2	3	4	5	6																		
	Task 2	Design of gRNAs specific for SCC						6	7	8	9															
	Task 3	Testing gRNAs in cells and organoids										10	11	12	13	14	15	16	17	18	19					
	Task 4	Assessing laser activity and ablation of tumoral cells in vitro and in vivo																16	17	18	19	20	21	22	23	24
Final reports																									24	

Identification of common pathogenic mechanisms driving squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head&neck region to develop overarching therapeutic strategies

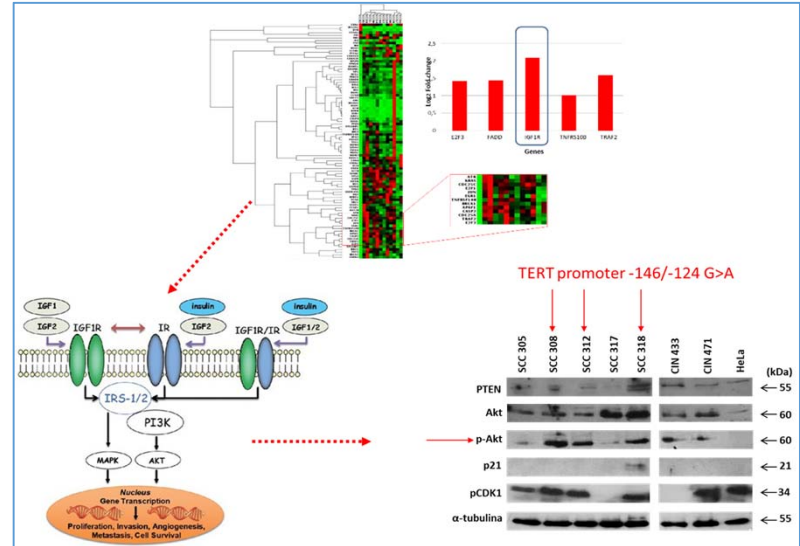


Figure 1. The telomerase expressed at high levels promotes its noncanonical functions such as the activation of AKT pathway in SCC of the cervix.

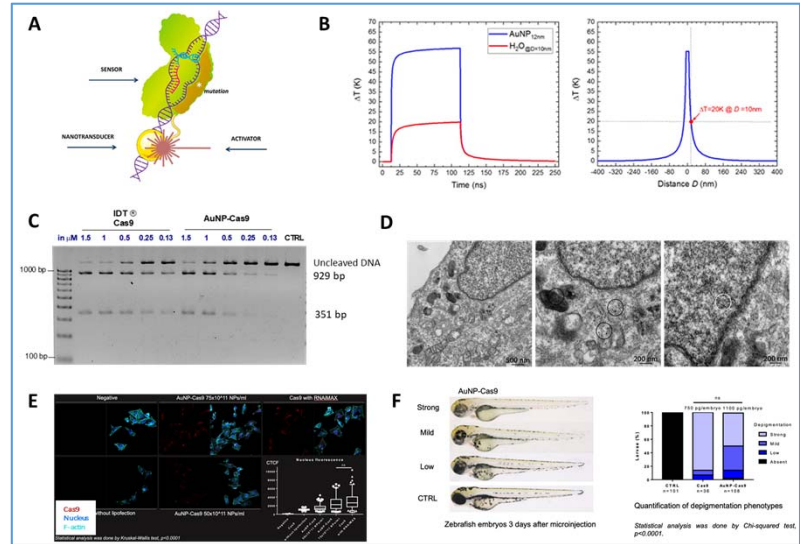


Figure 2. A. Schematic and mechanism of action of the I-GENE hybrid system. B. The temperature raises in close proximity of the AuNP and within a short range. C. AuNP-Cas9 and Cas9 alone cleave the target DNA *in vitro* with comparable efficiency. D. AuNP-Cas9 enters spontaneously in the nucleus of human melanoma cells A375. E. AuNP-Cas9 localizes in the nucleus of human melanoma cells A375. F. AuNP-Cas9 induces gene editing in zebrafish.

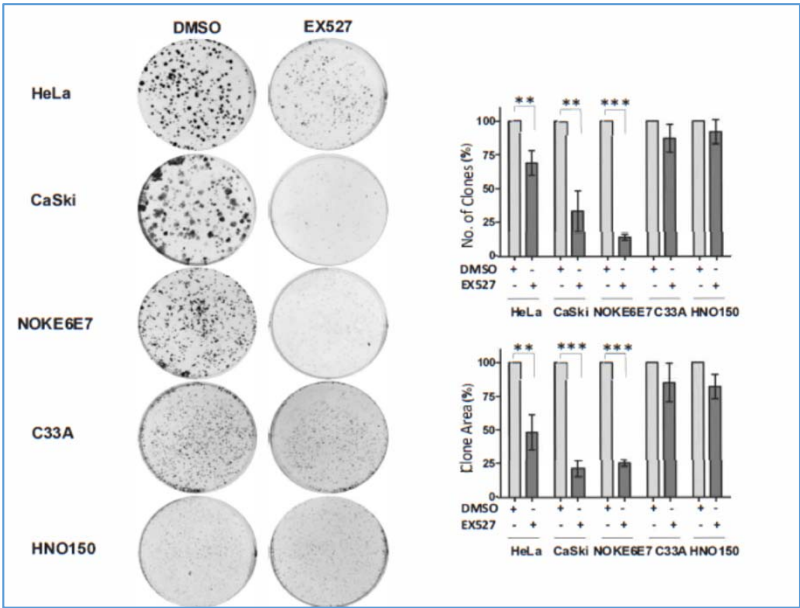


Figure 3. SIRT1 inhibition enhances the sensitivity of HPV-transformed cells to genotoxic agents. Clonogenic assay of HeLa, CaSki, NOKE6E7 (HPV+), C33A and HNO150 (HPV-) cells treated with the SIRT-1 pharmacological inhibitor EX527 (or the solvent, DMSO) for 15 days.