

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Delibera n. 482 del 26/5/2023

Proposta n. 531 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 “HYPOTHERMIC OXYGENATED PERFUSION TO REDUCE TUMOUR RECURRENCE AFTER LIVER
TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH HEPATOCARCINOMA”. COD. PROGETTO PNRR-MAD-2022-
12375707– PRESA D'ATTO AMMISSIONE AL FINANZIAMENTO E PARTECIPAZIONE DI AOUP PARTNER QUALE
UO 4 – CAPOFILIA IRCCS AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA S.ORSOLA DI BOLOGNA – CODICE CUP
DERIVATO D33C22001870006 – CODICI AZIENDALI: CAP PNRR0907 - CDC 09070101 – UDP 9070PNRR –
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 “*Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma*”. Cod. progetto PNRR-MAD-2022-12375707– Presa d’atto ammissione al finanziamento e partecipazione di AOUP PARTNER quale UO 4 – CAPOFILA IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola di Bologna – Codice CUP derivato D33C22001870006 – Codici Aziendali: CAP PNRR0907 - CDC 09070101 – UDP 9070PNRR – 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'IRCSS Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola di Bologna 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-2022-12375707 dal titolo “*Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma*” e individuato quale Principal Investigator il Prof.Matteo Ravioli;
- che l'anzidetto progetto prevede il coinvolgimento di questa Azienda quale Unità Operativa 4, tramite il Prof. Paolo De Simone- Direttore della UO Chirurgia Epatica e Trapianto di Fegato Univ. dell'AOUP, nel ruolo di Principal Research Collaborator - Responsabile UO 4;

Dato atto che il Progetto denominato “*Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma*” 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 € 996.772,00 (Euro novecentonovantaseimilasettecentosettantadue/00);

Richiamata la convenzione attuativa sottoscritta tra la Direzione Generale della Ricerca ed Innovazione in sanità del Ministero della Salute, IRCSS Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola di Bologna e il Principal Investigator della ricerca, il Prof. Matteo Ravioli (IRCSS AOU S.Orsola di Bologna) per la regolamentazione dello svolgimento del progetto dal titolo “*Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma*” che vede il coinvolgimento delle Unità Operative partecipanti e sotto indicate, come da progetto allegato alla citata convenzione:

UO 1 – IRCSS Azienda Ospedaliero Universitaria S.Orsola di Bologna (CAPOFILA)

UO 2 – Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino-Molinette Hospital (PARTNER)

UO 3 – IRCCS-ISMETT (PARTNER)

UO 4 – AOUP Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (PARTNER)

Rilevato che l'anzidetto progetto individua quale Unità Operativa 4 l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, con il Prof. Paolo De Simone, Direttore della UO Chirurgia Epatica e Trapianto di Fegato Univ., quale Principal Research Collaborator - Responsabile UO 4 e che il budget di spesa previsto in favore della Unità Operativa 4 risulta essere pari ad Euro 134.408,00 come da tabella di dettaglio:

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	35.000,00	0,00	35.000,00	26,04
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	90.000,00	0,00	90.000,00	66,96
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	0,00	0,00	0,00	0,00

8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	9.408,00	0,00	9.408,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	134.408,00	0,00	134.408,00	100,00

Dato atto che il budget risulta ripartito tra le voci di spesa di seguito riportate a fronte delle esigenze progettuali manifestate dal Responsabile della UO 4:

Budget Justification	
1 Staff Salary	/
2 Researchers' Contracts	Personnel who do hypothermic oxygenated perfusion with sample collections.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	/
3a.2 Equipment (buying)	/
3b Supplies	Consumable costs will include disposable kit for ex-vivo liver perfusion
3c Model Costs	/
4 Subcontracts	/
5 Patient Costs	/
6 IT Services and Data Bases	/
7 Travels	/
8 Publication Costs	/
9 Dissemination	/
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	/

Considerato in particolare che la convenzione attuativa tra il Ministero della Salute, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria S.Orsola di Bologna 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 successivamente tra il Capofila – IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola di Bologna 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 4, il CUP derivato D33C22001870006, collegato al CUP Master F33C22001120001 già acquisito dall'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola di Bologna e che per la corretta imputazione e tracciabilità 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 PNRR0907 - CDC 09070101– UDP 9070PNRR;

Preso atto che l'attività di ricerca è da svolgersi nell'arco temporale di 24 mesi dalla vigenza della convenzione con inizio dal 20.05.2023;

Atteso che il Responsabile UO 4, 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 4 e del corrispondente budget finanziato in favore di questa Azienda;
- demandare l'attuazione delle attività in esso previste a carico del Responsabile Unità Operativa 4, Prof. Paolo De Simone, Direttore della UO Chirurgia Epatica e Trapianto di Fegato Univ.;
- 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 4 al progetto in oggetto predisposta ed inviata al destinatario istituzionale con nota del 24.03.2023;

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-2022-12375707) dal titolo *"Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma"* e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 4 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'IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, il Principal Investigator della ricerca Prof. Matteo Ravioli per la regolamentazione del progetto dal titolo *"Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma"* 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 4 ed in particolare presso la UO Chirurgia Epatica e Trapianto di Fegato Univ.;
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 20.05.2023;
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 4 partecipante al progetto in oggetto, Prof. Paolo De Simone, di cui alla nota del 24.03.2023 (agli atti);
5. di prendere atto che il finanziamento dedicato per l'esecuzione delle azioni da progetto, in favore di questa Azienda, è pari a un importo complessivo di € 134.408,00 da imputare come di seguito indicato (tabella a pag.53 del progetto):

Costs	TOTAL BUDGET	Co- Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	35.000,00	0,00	35.000,00	26,04
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	90.000,00	0,00	90.000,00	66,96
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	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	9.408,00	0,00	9.408,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	134.408,00	0,00	134.408,00	100,00

6. di prendere atto del suddetto finanziamento a fronte delle esigenze progettuali manifestate dal Responsabile della UO4:

Budget Justification	
1 Staff Salary	/
2 Researchers' Contracts	Personnel who do hypothermic oxygenated perfusion with sample collections.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	/
3a.2 Equipment (buying)	/
3b Supplies	Consumable costs will include disposable kit for ex-vivo liver perfusion
3c Model Costs	/
4 Subcontracts	/
5 Patient Costs	/
6 IT Services and Data Bases	/
7 Travels	/
8 Publication Costs	/
9 Dissemination	/
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	/

7. di demandare ai competenti uffici aziendali 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- IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria S.Orsola di Bologna 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;
8. 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. Paolo De Simone, delle esigenze effettive correlate alle attività progettuale di 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;
9. 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, interlocuzione con il Prof. Paolo De Simone, della specifica richiesta utilizzando i codici aziendali appositamente creati e riportati in oggetto;
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 individuare il Prof. Paolo De Simone, Direttore della UO Chirurgia Epatica e Trapianto di Fegato Univ., quale Responsabile Scientifico dell'esecuzione delle attività progettuali;
12. di dare atto che tutti i costi attinenti al progetto devono essere sostenuti utilizzando i Codici Aziendali: CAP PNRR0907 - CDC 09070101 – UDP 9070PNRR 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 D33C22001870006 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;
13. di rinviare a successivi provvedimenti la presa d'atto della sottoscrizione del Protocollo Operativo tra IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna e AOUP Partner;
14. 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;
15. 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;
16. 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-2022-12375707) dal titolo *"Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma"* e, in particolare, delle attività demandate alla Unità Operativa 4 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'IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, il Principal Investigator della ricerca Prof. Matteo Ravioli per la regolamentazione del progetto dal titolo *"Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma"* 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 4 ed in particolare presso la UO Chirurgia Epatica e Trapianto di Fegato Univ.;
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 20.05.2023;
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 4 partecipante al progetto in oggetto, Prof.Paolo De Simone, di cui alla nota del 24.03.2023 (agli atti);
5. di prendere atto che il finanziamento dedicato per l'esecuzione delle azioni da progetto, in favore di questa Azienda, è pari a un importo complessivo di € 134.408,00 da imputare come di seguito indicato (tabella a pag.53 del progetto):

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	35.000,00	0,00	35.000,00	26,04
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	90.000,00	0,00	90.000,00	66,96
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	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	9.408,00	0,00	9.408,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	134.408,00	0,00	134.408,00	100,00

6. di prendere atto del suddetto finanziamento a fronte delle esigenze progettuali manifestate dal Responsabile della UO4:

Budget Justification	
1 Staff Salary	/
2 Researchers' Contracts	Personnel who do hypothermic oxygenated perfusion with sample collections.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	/
3a.2 Equipment (buying)	/
3b Supplies	Consumable costs will include disposable kit for ex-vivo liver perfusion
3c Model Costs	/
4 Subcontracts	/
5 Patient Costs	/
6 IT Services and Data Bases	/
7 Travels	/
8 Publication Costs	/
9 Dissemination	/
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	/

7. di demandare ai competenti uffici aziendali 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- IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria S.Orsola di Bologna 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;

8. 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. Paolo De Simone, delle esigenze effettive correlate alle attività progettuale di 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;
9. 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, interlocuzione con il Prof. Paolo De Simone, della specifica richiesta utilizzando i codici aziendali appositamente creati e riportati in oggetto;
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 individuare il Prof. Paolo De Simone, Direttore della UO Chirurgia Epatica e Trapianto di Fegato Univ., quale Responsabile Scientifico dell'esecuzione delle attività progettuali;
12. di dare atto che tutti i costi attinenti al progetto devono essere sostenuti utilizzando i Codici Aziendali: CAP PNRR0907 - CDC 09070101 – UDP 9070PNRR 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 D33C22001870006 anche ai fini di monitoraggio e rendicontazione delle spese sostenute con il finanziamento su Piattaforma dedicata ReGis;
13. di rinviare a successivi provvedimenti la presa d'atto della sottoscrizione del Protocollo Operativo tra IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna e AOUP Partner;
14. 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;
15. 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;
16. 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 **AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA** e il Principal Investigator della ricerca **MATTEO RAVAIOLI**, 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-2022-12375707**, dal titolo **Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma**;

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. **Chiara Gibertoni** in qualità di legale rappresentante del **AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA**, codice fiscale **92038610371** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **MATTEO RAVAIOLI** (codice fiscale **RVLMTT74R11D704H**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12375707** dal titolo **Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma**

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 **AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA** codice fiscale **92038610371**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **MATTEO RAVAIOLI**, codice fiscale **RVLMTT74R11D704H**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12375707** dal titolo **Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour**

Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma, 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 **996.772,00€** (Euro **novacentonovantaseimilasettecentosettantadue/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'area 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 cinquantesimo 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 cinquantesimo 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 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 **Chiara Gibertoni**, codice fiscale **GBRCHR66L59F257N** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **MATTEO RAVAIOLI**, codice fiscale **RVLMTT74R11D704H**

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12375707

Project topic: C1) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: fattori di rischio e prevenzione

PI / Coordinator: Ravaioli Matteo

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

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

Proposal title: Hypothermic Oxygenated Perfusion To Reduce Tumour Recurrence After Liver Transplantation In Patients With Hepatocarcinoma

Duration in months: 24

MDC primary: Trapiantologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Surgical Sciences, Biomedical Imaging, and Bioengineering

Project Classification SS: Surgery, Anesthesiology, and Trauma - SAT

Project Keyword 1: Tissue, organ and systemic injury responses to surgery, trauma, burn, sepsis, hemorrhage, ischemia-reperfusion, or resuscitation, including integrating pathways and signals.

Project Request:

Animals: ☐

Humans: ☒

Clinical trial: ☒

Project total financing request to the MOH: € 996.772

Free keywords: transplantation, hepatocellular carcinoma, ex-vivo hypothermic perfusion, liver resection, tumor recurrence, chemoembolization, donors, liver injury, cancer

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

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

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

Background: Tumour recurrence after liver transplantation (LT) in patients with hepatocarcinoma (HCC) is a major complication which leads to reduced patients' survival in the long term. Yet, the mechanisms that lead to the development of recurrence, remain not fully understood. Several factors may promote cancer growth or recurrence, including ischemia-reperfusion injury. Hypothermic oxygenated ex-situ machine perfusion (HOPE) is a dynamic preservation method that has been developed to reduce the incidence and severity of ischaemia-reperfusion injury and to improve outcomes after liver transplantation.

Hypothesis: We hypothesize that the application of ex-situ liver perfusion before LT in HCC recipients leads to an optimization of graft function, with a decrease in ischaemia-reperfusion injury and a possible decrease in tumour cell growth.

Aims: The study will aim to investigate tumour recurrence after liver transplantation for HCC, with and without HOPE before transplantation, and investigate the role of ex-situ machine perfusion for graft function.

Experimental design: We will plan a multicentre, prospective, two-arm, randomized, controlled, clinical trial; four Italian centres will be involved. We will enrol patients with HCC candidate to LT. The liver grafts, independently by their quality, will be randomized in two groups to compare HOPE and static cold storage (SCS) preservation before transplantation. For each group, we will evaluate clinical outcomes in the early and long-term post-operative period, graft function tests, radiological and histologic findings, perfusate parameters, tumour features at the time of pre-operative evaluation, explanted graft and eventually in the site of recurrence.

Expected results: We expect that machine perfusion will improve liver graft quality and that tumour recurrence will be reduced in HCC recipients who received liver grafts preserved with HOPE before transplantation, compared with liver grafts preserved in SCS.

Impact on cancer: At present, the rate of HCC recurrence may reach a rate of approximately 30% at 5 years. This project will likely lead to a reduction of the risk of tumour recurrence, as well as to advances in the field of liver graft machine perfusion. We will likely have an impact on patients' survival after LT.

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

2 - Participants & contacts

 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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - IRCCS AOU S.Orsola Bologna	92038610371	Abdominal surgery in end-organ failure and organ transplantation patient	Coordinator of all centers in the study		X
2 - Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino-Molinette Hospital	10771180014	Division of General Surgery 2U_Liver transplantation Center	Enrollment, randomization, hypothermic perfusion, liver transplantation		X
3 - IRCCS-ISMETT	04544550827	Dipartimento per la Cura e lo Studio delle Patologie Addominali e dei Trapianti Addominali	Enrollment, randomization, hypothermic perfusion, liver transplantation	X	X
4 - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	01310860505	Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation	Enrollment, randomization, hypothermic perfusion, liver transplantation		X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - d'errico ANTONIETTA	IRCCS AOU S.Orsola Bologna	She is a medical doctor who will take care histological analyses
2 - Golfieri Rita	IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Collaborator
3 - ROMAGNOLI RENATO	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino-Molinette Hospital	Selection, randomization and liver transplantation of enrolled recipients.
4 - Gruttadauria Salvatore Giovanni	IRCCS-ISMETT	Selection, randomization and liver transplantation of enrolled recipients.
5 - De Simone Paolo	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	Selection, randomization and liver transplantation of enrolled recipients.
6 Under 40 - Turco Laura	IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Follows the enrolled patient
7 Under 40 - ODALDI FEDERICA	IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Procurment organ, hypothermic oxygenated perfusion organ, liver transplantation.

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - d'errico ANTONIETTA	X			17/09/1956	F
2 - Golfieri Rita				28/01/1955	F
3 - ROMAGNOLI RENATO				31/01/1966	M
4 - Gruttadauria Salvatore Giovanni				16/08/1969	M
5 - De Simone Paolo				16/06/1966	M
6 Under 40 - Turco Laura				14/07/1983	F
7 Under 40 - ODALDI FEDERICA				07/10/1988	F

Responsible who requests CE authorization: Ravaioli Matteo

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

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 - Cruciata Ilenia	IRCCS-ISMETT	16/10/1986	F	Lab analysis	Master of Science	PhD student
1 - Perriera Riccardo	IRCCS-ISMETT	01/02/1994	M	Lab analysis	Master of Science	PhD student

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Albertoni,15, 40138, Bologna (BO) regione Emilia-Romagna

PEC: PEldirezione.generale@pec.aosp.bo.it

Operative Unit Number 2:

Address: corso Bramante, 88 - 10126 Torino

PEC: protocollo@pec.cittadellasalute.to.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via E. Tricomi 5 - 90127 Palermo

PEC: dg.ismett@postecert.it

Operative Unit Number 4:

Address: via Roma, 67 - 56126 Pisa

PEC: aoup.dat@postacert.toscana.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: NA

PEC: 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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Ravaioli

First Name: Matteo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Nationality: Italiana

Date of birth: 11/10/1974

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Forlì

Official H index (Scopus or Web of Science): 52.0

Scopus Author Id:57211633216

ORCID ID:0000-0001-5862-6151

RESEARCH ID:D-6314-2016

Contact address

Current organisation name: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Abdominal surgery in end-organ failure and organ transplantation patient

Street: Via Massarenti, 9

Postcode / Cedex: 40138

Phone:+393356947626

Town: Bologna

Phone 2: +39.051.2144810

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna, Bologna, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery cum lode	1994	1999
University of Bologna, Bologna, Italy	Specialization / Specializzazione	General Surgery	2000	2005
University of Bologna, Bologna, Italy	PhD	Gastroenterological medical-surgical sciences	2005	2008

Personal Statement:

Prof. Ravaioli is a renowned surgeon in the field of organ transplantation and perfusion. His research activity in this field starts for many years and he performed many pre-clinical and clinical studies in this field. His experience in both liver and kidney transplantation helped him to perform translation studies and to export insights from the liver to kidney transplantation. He is also an expert hepatobiliary surgeon with clinical interests in HCC, liver metastasizing, biliopancreatic cancer, and abdominal transplantation including the area of immunosuppression. One of his research interests is directed toward the development of technologies to improve organ preservations. He is the surgeon who will take care of the selection and LT of enrolled recipients and coordinate the 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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS, AOU of Bologna	Department of General Surgery and Transplantation	Bologna, Italy	Surgeon	2005	2009
Hospital of Rimini	General surgery	Rimini, Italy	Medical Staff	2009	2010
IRCCS, AOU of Bologna	General surgery and transplantation	Bologna, Italy	Medical Staff	2010	2022
IRCCS, AOU of Bologna	The surgical program of kidney transplant	Bologna, Italy	Chief of the Program	2015	2022
University of Bologna	Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC)	Bologna, Italy	Associate Professor	2019	2022
IRCCS, AOU of Bologna	Abdominal surgery in end-organ failure and organ transplantation patient	Bologna, Italy	Chief of the Program	2020	2022

Other awards and honors

Melvin Jones Fellow, Lions Club, 2021

Livio Minguzzi, Rotary, 2021

F. Mazzeo, For the best scientific work presented at the XXIII S.I.P.A.D., 2006

Other CV informations

He performed more than 3000 surgeries, among the most frequent hepatic resections minor, major, and laparoscopic (more than 600), liver transplant (more than 360), kidney transplant from the cadaver and from living (more than 550), nephrectomy (more than 350); other interventions performed include organ procurement including split-liver, general surgery such as laparoscopic appendectomy, laparoscopic cholecystectomy, colorectal surgery, gastric and pancreatic resections.

He performed the first auxiliary liver transplant in place of the recipient's spleen with delayed hepatectomy published in the American Journal of Transplantation 2020.

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A bridge too far: We have overstepped the line for extended deceased donors	Article	S6-S8	20	2014	10.1002/lt.24003	25219495	2	L
Liver transplantation for hepatic tumors: A systematic review	Review	5345-5352	20	2014	10.3748/wjg.v20.i18.5345	24833864	22	F
A partnership model between high- And low-volume hospitals to improve results in hepatobiliary pancreatic surgery	Article	871-877	260	2014	10.1097/SLA.00000000000000975	25243551	8	F
Risk avoidance and liver transplantation a single-center experience in a national network	Article	778-786	264	2016	10.1097/SLA.00000000000001887	27429038	8	F
Successful dual kidney transplantation after hypothermic oxygenated perfusion of discarded human kidneys	Article	1009-1013	18	2017	10.12659/AJCR.905377	28928357	7	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-2022-12375707

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

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Liver and Vena Cava En Bloc Resection for an Invasive Leiomyosarcoma Causing Budd-Chiari Syndrome, Under Veno-Venous Bypass and Liver Hypothermic Perfusion: Liver Hypothermic Perfusion and Veno-Venous Bypass for Inferior Vena Cava Leiomyosarcoma	Article	556-557	24	2017	10.1245/s10434-016-5285-1	27431416	5	F
The role of metronomic capecitabine for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation	Article	NOT_FOUND	7	2017	10.1038/s41598-017-11810-z	28900245	8	F
Tissue miRNA 483-3p expression predicts tumor recurrence after surgical resection in histologically advanced hepatocellular carcinomas	Article	17895-17905	9	2018	10.18632/oncotarget.24860	NOT_FOUND	6	L
Heterotopic auxiliary segment 2/3 liver transplantation with delayed total hepatectomy: New strategies for nonresectable colorectal liver metastases	Article	601-603	164	2018	10.1016/j.surg.2018.05.021	30041968	5	F
Preliminary experience of sequential use of normothermic and hypothermic oxygenated perfusion for donation after circulatory death kidney with warm ischemia time over the conventional criteria - a retrospective and observational study	Article	1233-1244	31	2018	10.1111/tri.13311	29957863	10	F
Surgical management of hepatocellular carcinoma: Western versus eastern attitude	Review	S245-S260	8	2019	10.21037/tcr.2018.12.28	NOT_FOUND	0	L
Long term results of down-staging and liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma beyond the conventional criteria	Article	NOT_FOUND	9	2019	10.1038/s41598-019-40543-4	30846792	5	F
Hypothermic Oxygenated New Machine Perfusion System in Liver and Kidney Transplantation of Extended Criteria Donors: First Italian Clinical Trial	Article	NOT_FOUND	10	2020	10.1038/s41598-020-62979-9	32269237	18	F
Complex Liver Transplantation Using Venovenous Bypass With an Atypical Placement of the Portal Vein Cannula	Article	231-235	27	2021	10.1002/lt.25878	32858761	0	L
Restoration of portal flow with varix in liver transplantation for patients with total portal vein thrombosis: An effective strategy in the largest center experience	Article	NOT_FOUND	35	2021	10.1111/ctr.14303	33797802	0	F
99mTc-Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy Combined With SPECT/CT to Assess Liver Function in Heterotopic Segmental Liver Transplantation in the Splenic Fossa	Article	E332-E335	46	2021	10.1097/RLU.00000000000003521	33577197	0	L
Heterotopic segmental liver transplantation on splenic vessels after splenectomy with delayed native hepatectomy after graft regeneration: A new technique to enhance liver transplantation	Article	870-875	21	2021	10.1111/ajt.16222	32715576	6	F
The Role of Ex Situ Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion and Cold Preservation Time in Extended Criteria Donation After Circulatory Death and Donation After Brain Death	Article	1130-1143	27	2021	10.1002/lt.26067	33835695	4	C
Impact of MELD 30-allocation policy on liver transplant outcomes in Italy	Article	619 - 627	e 76	2022	10.1016/j.jhep.2021.10.024	NOT_FOUND	0	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stromal Cells Delivered during Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Repair Ischemic/Reperfusion Damage of Kidneys from Extended Criteria Donors	Article	NOT_FO UND	11	2022	10.3390/biology11030350	NOT_FOUND	1	L

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

** Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
In hepatocellular carcinoma miR-519d is up-regulated by p53 and DNA hypomethylation and targets CDKN1A/p21, PTEN, AKT3 and TIMP2	Article	275-285	227	2012	10.1002/path.3995	22262409	142	
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Role of inflammatory and immunological state on recurrence and prognosis	Review	9174-9182	19	2013	10.3748/wjg.v19.i48.9174	24409045	43	
Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate	Review	609-618	58	2013	10.1016/j.jhep.2012.09.021	23041304	93	
Suppression of p53 by Notch3 is mediated by Cyclin G1 and sustained by MDM2 and miR-221 axis in hepatocellular carcinoma	Article	10607-10620	5	2014	10.18632/oncotarget.2523	25431954	28	
Immunosuppression modifications based on an immune response assay: Results of a randomized, controlled trial	Article	1625-1632	99	2015	10.1097/TP.00000000000000650	25757214	41	
Actual risk of using very aged donors for unselected liver transplant candidates: A European single-center experience in the meld era	Article	388-396	265	2017	10.1097/SLA.00000000000001681	28059967	29	
In hepatocellular carcinoma miR-221 modulates sorafenib resistance through inhibition of caspase-3 mediated apoptosis	Article	3953-3965	23	2017	10.1158/1078-0432.CCR-16-1464	28096271	91	
LncRNAs as novel players in hepatocellular carcinoma recurrence	Article	35085-35099	9	2018	10.18632/oncotarget.26202	30416681	31	
A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma	Article	855-862	73	2020	10.1016/j.jhep.2020.04.032	32829930	26	
Development and Validation of a Comprehensive Model to Estimate Early Allograft Failure among Patients Requiring Early Liver Retransplant	Article	NOT_FO UND	155	2020	10.1001/jamasurg.2020.4095	33112390	7	

** Autocertificated

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

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-2022-12375707

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

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Regione Emilia Romagna, Programma di ricerca Regione-Università	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	2010-2011-2012	Molecular classification of hepatocellular carcinoma to select the more appropriate surgical treatment: liver transplantation or liver resection.	Coordinator	196.350,00	NA
Regione Emilia Romagna, Fondo per la Modernizzazione	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	2010-2011-2012	Strategie innovative per la conservazione degli organi pre-trapianto: sviluppo di una macchina per la perfusione in condizioni di ipotermia, normotermia e ossigenazione normo ed iperbarica.	Coordinator	100.000,00	NA
Fondazione del Monte	University of Bologna	2015	Comparazione tra perfusione ossigenata ipotermica e conservazione ipotermica standard per gli organi provenienti da donatore marginale. Studio con dispositivo medico.	Collaborator	30.000,00	NA
Ministry of Health, Ricerca Finalizzata 2016	AOU of Bologna	2016	Strategie di rigenerazione e di ricondizionamento degli organi marginali, fegato e rene, a scopo di trapianto. Studio interventistico senza medicinali.	Coordinator	434.025,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_9_file.pdf
Fondazione cassa risparmio in Bologna	University of Bologna	2020	Applicazioni innovative di vescicole extracellulari derivanti da cellule staminali mesenchimali a scopo di ricondizionamento di reni per il trapianto.	Coordinator	20.000,00	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

2.3 CO-PI Profile

Last Name: d'errico
First Name: ANTONIETTA

Last name at birth:

Gender: F

Title: She is a medical doctor who will take care histological analyses

Country of residence: ITALY

Nationality: ITALIANA

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 17/09/1956

Place of Birth: Bologna

Official H index (Scopus or Web of Science): 50.0

Scopus Author Id:57221823849

ORCID ID:0000-0003-2747-3732

RESEARCH ID:NA

Contact address

Current organisation name: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Abdominal surgery in end-organ failure and organ transplantation patient

Street: via massarenti,9

Postcode / Cedex: 40138

Town: Bologna

Phone:3356365945

Phone 2: 3356365945

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna, Bologna, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical licensure	1975	1981
University of Bologna, Bologna, Italy	Specialization / Specializzazione	Pathological Anatomy	1981	1985

Personal Statement:

The Co-Pi, Prof. d'Errico Antonietta is the National Second Opinion for Centro Nazionale Trapianti (Italy) for neoplastic diseases and she is chief of the pathology unit IRCCS, AOU of Bologna with more than 2000 histological diagnoses signed per year from 2000 until now and she has development and validation of innovative techniques and reagents for pathology. She is a medical doctor who will take care of histological analyses and her group collaborate for many years to explore the prognostic relevance of tissue miRNA. She also investigated the secondary end-points related to the evaluation of the ischemic damage after liver transplantation.

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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bologna	Pathological Anatomy	Bologna, Italy	University Researcher with Assistance Service at Policlinico S. Orsola-Malpighi	1993	2006
University of Bologna	Pathological Anatomy	Bologna, Italy	Associate Professor	2006	2016
IRCCS, AOU of Bologna	Pathological Anatomy Unit	Bologna, Italy	Chief of Complex called Histopathology and molecular diagnostics of solid organs and related transplantation	2017	2022
University of Bologna	Department of Specialized, Diagnostic and Experimental Medicine	Bologna, Italy	full professor	2016	2022

Other awards and honors

1985-1987: Scholarship Winner of the Italian Association for Cancer Research carried out at the Institute of Pathological Anatomy of UNIBO

Commissioner in the national competition for admission to the degree course in medicine and surgery of the University of Bologna

Lecturer at: Ph.D. in Pneumo-Cardio-Thoracic Sciences of Medical and Surgical Interest, from the Academic Year 1999-2000 to 2009-2010.

2008-2011 member of the board of directors of the inter-regional transplant center

Other CV informations

-She collaborated in the conduction of clinical trials in the treatment of recurrence of virus C hepatitis after liver transplantation

-More than 3000 histological diagnoses signed per year from 2000 until now.

-Development and validation of innovative techniques and reagents for Pathology.

- From 2015: National Second Opinion for Centro Nazionale Trapianti (Italy) for neoplastic diseases.

- More than 300 full articles in international Journals cited on Medline

- 7 chapters on international textbooks.

- Guide to quality and safety of organs for transplantation. EDQM 6th and 7th Edition (2015, 2018)

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Hailey-hailey disease treated with methotrexate	Article	49-51	6	2012	10.3315/jdcr.2012.1098	NOT_FOUND	18	F
The meaning of tissue and serum HCV RNA quantitation in hepatitis C recurrence after liver transplantation: A retrospective study	Article	505-509	45	2013	10.1016/j.dld.2012.11.015	23317815	8	L
Histopathological evaluation of recurrent hepatitis C after liver transplantation: A review	Article	2810-2824	20	2014	10.3748/wjg.v20.i11.2810	24659874	8	L
Adenocarcinoma in Crohn's disease: The pathologist's experience in a tertiary referral centre of inflammatory bowel disease	Article	439-443	46	2014	10.1097/PAT.0000000000000123	24977730	4	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Revisiting the role of pathological analysis in transarterial chemoembolization-treated hepatocellular carcinoma after transplantation	Article	13538-13545	20	2014	10.3748/wjg.v20.i37.13538	25309084	3	L
Antiinflammatory effect of phytosterols in experimental murine colitis model: Prevention, induction, remission study	Article	NOT_FO UND	9	2014	10.1371/journal.pone.0108112	25268769	67	L
Liver	Book Chapter	185-207	NOT_FO UND	2015	10.1007/978-3-319-16997-2_11	NOT_FOUND	0	L
Dyskerin expression in human fetal, adult and neoplastic intrahepatic bile ducts: Correlations with cholangiocarcinoma aggressiveness	Article	244-251	66	2015	10.1111/his.12480	25367684	3	L
Kidney	Book Chapter	305-333	NOT_FO UND	2015	10.1007/978-3-319-16997-2_21	NOT_FOUND	0	L
The safety of donor	BOOK CHAPTER	75-81	NOT_FO UND	2015	10.1007/978-3-319-16997-2_4	NOT_FOUND	0	F
Facing the enigma of the vascular network in hepatocellular carcinomas in cirrhotic and non-cirrhotic livers	Article	102-108	69	2016	10.1136/jclinpath-2015-203028	26243063	0	L
miRNA Signature of Hepatocellular Carcinoma Vascularization: How the Controls Can Influence the Signature	Article	2397-2407	62	2017	10.1007/s10620-017-4654-3	28639131	5	L
From large to small: the immunohistochemical panel in the diagnosis of early hepatocellular carcinoma	Article	414-422	72	2018	10.1111/his.13389	28881044	5	L
The histological assessment of liver fibrosis in grafts from extended criteria donors predicts the outcome after liver transplantation: A retrospective study	Article	185-189	52	2020	10.1016/j.dld.2019.05.013	31155489	2	F
Pathological post-mortem findings in lungs infected with SARS-CoV-2	Article	31-40	253	2021	10.1002/path.5549	32930394	26	L
Brain ischemic injury in COVID-19-infected patients: a series of 10 post-mortem cases	Article	205-210	31	2021	10.1111/bpa.12901	33002281	22	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
Regione Emilia-Romagna Programma di ricerca Regione-Università 2010-201	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	2013	Innovative approaches to the diagnosis and pharmacogenetic-based therapies of primary hepatic tumours, peripheral B and T-cell lymphomas and lymphoblastic leukaemias. WP "Evaluation of transcriptomic and immunohistochemical (IHC) tissue markers."	Collaborator	120.711,00	https://www.ausl.bologna.it/sezione-albo/archivio-albo-informativo/2016/5/2016.1407/@@albo_pubblicazione_view

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Golfieri

First Name: Rita

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 28/01/1955

Place of Birth: Bologna

Official H index (Scopus or Web of Science): 49.0

Scopus Author Id:56262800100

ORCID ID:0000-0001-8809-9989

RESEARCH ID:AAB-6252-2022

Contact address

Current organisation name: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Abdominal surgery in end-organ failure and organ transplantation patient

Street: via Albertoni, 15

Postcode / Cedex: 40138

Town: Bologna

Phone:+393389303447

Phone 2: 051-2142307

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1973	1979
University of Bologna, Bologna, Italy	Specialization / Specializzazione	Diagnostic Radiology	1979	1983
University of Bologna, Bologna, Italy	PhD	Neurology	1985	1989

Personal Statement:

Prof. Golfieri is a well-known interventional radiologist and she dedicated her scientific interests to the radiological treatment of HCC. From 2006 to 2014 has secretary of Società Medica-Chirurgica di Bologna. From 2007 to the present had regional responsibility for the Italian Society of Vascular and Interventional Radiology SIRM. From 2003 to the present has been a member of the ITALIAN LIVER CANCER GROUP and a member of the Bologna Liver Oncology Group in the role of Chief. She will be involved in the radiological pre-operative evaluation of the enrolled patients considering all the prognostic radiological variables including the bridge treatments before liver transplantation. Her expertise will be fundamental to balancing all the prognostic radiological variables.

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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	Radiology Unit	Bologna, Italy	Chief of the Radiology Unit	2003	2021
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	Department of Diagnostic and Preventive Medicine	Bologna, Italy	Director	2017	2020
University of Bologna	Department of Experimental, Diagnostic and Speciality Medicine (DIMES)	Bologna, Italy	Associate Professor of Radiology	2018	2022
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	Bologna, Italy	Director	2021	2022

Other awards and honors

2021-2022 Vicepresident of SIRM (Italian Society of Diagnostic and Interventional Radiology)

2019- 2022 Elected Member of the Executive Board of SIRM

2012- 2014 member of the editorial board of the Journal La Radiologia Medica

2012-2016 Elected Member of the Committee of the Society of Vascular and Interventional Radiology of SIRM

Member of the scientific committee of 41° and 45° National Congress SIRM in Palermo20014 and Torino2012.

Vice-President of the 46° Congress SIRM - Firenze 2014

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna (coordinator Istituto Ortopedico Rizzoli)	2008-2011	Trasferimento di pratiche e strumenti per la gestione del rischio in settori/percorsi specifici: ortopedia, radiologia, cure primarie interfaccia ospedale/territorio	Collaborator	50.000,00	NA
Regione Emilia-Romagna Programma di ricerca Regione-Università 2010-2012	Emilia-Romagna Regione	2013	Innovative approaches to the diagnosis and pharmacogenetic-based therapies of primary hepatic tumours, peripheral B and T-cell lymphomas and lymphoblastic leukaemias	Collaborator	143.158,00	https://www.ausl.bologna.it/sezione-albo/archiveio-albo-informatico/2016/5/2016.1407/@albo_pubblicazione_view
Ministry of Health, Ricerca finalizzata 2016	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	2019-2022	Transarterial embolization alone versus drug-eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial (RAD-18-TACE)	Coordinator	376.155,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_9_file.pdf

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: ROMAGNOLI

First Name: RENATO

Last name at birth: ROMAGNOLI

Gender: M

Title: Selection, randomization and liver transplantation of enrolled recipients.

Nationality: Italiana

Date of birth: 31/01/1966

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Torino

Official H index (Scopus or Web of Science): 30.0

Scopus Author Id:7101729388

ORCID ID:0000-0001-8340-8885

RESEARCH ID:AAB-9311-2019

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino-Molinette Hospital

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Division of General Surgery 2U_Liver transplantation Center

Street: Corso Bramante 88

Postcode / Cedex: 10126

Town: Torino

Phone:+393470607627

Phone 2: 3470607627

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Turin, Turin, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery, with final marks 110/110 cum laude	1984	1990
University of Turin, Turin, Italy	Specialization / Specializzazione	Surgery, with final marks 70/70, magna cum laude	1990	1995

Personal Statement:

Prof. Romagnoli performed personally or as a supervisor for almost 5000 operations. He performed about 1200 adult and pediatric liver transplant procedures, personally or as a supervisor including technically advanced procedures (in situ and ex-situ split liver, living donor). He has been authorized for clinical translational research by AIFA: "utilizzo di cellule staminali del fegato in neonati con iperammoniemia ed encefalopatie dovute a malattie metaboliche genetiche-studio di fase I-eudraCT number 2012-002120-33-Co-Investigator"

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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Molinette Hospital	Division Surgery-University	Turin, Italy	Training in General Surgery	1988	1992
Molinette Hospital, directed by Dr. Mauro Salizzoni	Liver Transplantation Center	Turin, Italy	Training in General and Liver Transplant Surgery	1993	1994
Catholic University of Leuven, directed by Prof. P.J. Kestens	Surgical Department	Brussels, Belgium	Training in Digestive Surgery	1994	1997
Molinette Hospital, directed by Prof. Mauro Salizzoni	General Surgery and Liver Transplantation Center	Turin, Italy	Staff Surgeon	1998	2009
Molinette Hospital	Liver Transplantation Center	Turin, Italy	Surgeon Responsible for the Programme of Combined and Pediatric Liver Transplantation	2009	2018
Turin Medical School-University of Turin	SSD MED/18-DeFisiopatologia Clinica Department	Turin, Italy	University Appointment as Researcher	2011	2014
Turin Medical School-University of Turin	SSD MED/18- Department of Surgical Sciences	Turin, Italy	University Appointment as Associate Professor	2015	2022
Molinette Hospital	Liver Transplantation Center	Turin, Italy	Director of the Division of General Surgery 2 U	2018	2022

Other awards and honors

Best Surgical Poster: 6th Word Congress O.E.S.O., "Barrett's esophagus", Paris, 1-6/9/2000, with the poster "Roux-en-Y jejunal loop and bile reflux".

Elected "Piemontese dell'anno 2016-Società civile" in Referendum Online of La Repubblica Journal-Turin section.

Co-Relator winning the "Italo Arneodo" prize-Edition 2017-awarded by Accademia di Medicina of Torino to Federica Rigo, for her Degree Thesis in 2015/2016

ESOT award at the congress in Milan, 2021 for the best abstract in basic research.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Bando di ricerca di Regione Lombardia e di FADE	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino	2009	Value Based Medicine in Hepatology (VBMH)	Collaborator	0,00	NA
Bando ricerca trapianti	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino	2009-durata 39mesi	Controlled extension of conventional criteria for liver transplantation in hepatocarcinoma: a prospective randomized study using down-staging response and the Metroticket model as predictors of survival	Collaborator	0,00	NA
Bando AIRC	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino	2010-durata 12 mesi	Studio dell'amplificazione dell'oncogene MET nelle lesioni epatiche secondarie a cancro del colon-retto	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-2022-12375707

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

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Bando Cariplo	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino	2011- durata 36mesi	Mechanisms of intrinsic protection in steatosis and non steatotic liver upon activation of adenosine A2 a receptor	Collaborator	0,00	NA
Bando ricerca Trapianti	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino	2011- durata 24mesi	Sviluppo di innovative metodologie di allocazione finalizzate al miglioramento dei risultati del trapianto di fegato, con particolare riferimento ai pazienti con cirrosi da virus dell'epatite C	Collaborator	150,00	NA
Bando CCM	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino	2012- durata 12 mesi	Prevenzione della diffusione di infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti (MDR) in ambito trapiantologico e analisi del rischio	Collaborator	0,00	NA
Bando fondazione CRT-Il tornata	Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino	2019 durata 36mesi	Valutazione per trapianto di fegati subottimali mediante perfusione normotermica su macchina	Coordinator	40,00	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Gruttadauria
First Name: Salvatore Giovanni

Last name at birth:

Gender: M

Title: Selection, randomization and liver transplantation of enrolled recipients.

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 16/08/1969

Place of Birth: Catania

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

Scopus Author Id:7003345079

ORCID ID:0000-0002-9684-8035

RESEARCH ID:K-3381-2018

Contact address

Current organisation name: IRCCS-ISMETT

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento per la Cura e lo Studio delle Patologie Addominali e dei Trapianti Addominali

Street: Via E. Tricomi

Postcode / Cedex: 90127

Town: Palermo

Phone:+393357729014

Phone 2: 39912192475

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	General Surgery	1987	1993
University of Catania	Specialization / Specializzazione	General Surgery	1993	1998
University of Catania	PhD	Pathophysiology of the Polytraumatized	1998	2001

Personal Statement:

Prof. Gruttadauria has worked at ISMETT since its opening. He was the first Sicilian surgeon to perform a liver transplant in Sicily. In May 2017, he was appointed Director of Department for the Treatment and Study of Abdominal Diseases and Abdominal Transplantation. In April 2016, he was appointed Chief of the Abdominal Surgery and Transplantation Unit. He is Clinical Professor of Surgery at the Department of Surgery of the University of Pittsburgh School of Medicine and Professor of Surgery at the University of Catania. Dr. Gruttadauria has performed more than 6,000 major surgical procedures (374 laparoscopically). He is the author of more than 600 scientific publications.

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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS-ISMETT	Abdominal Transplant Surgery Unit	Palermo, Italy	Attending	2002	2009
IRCCS-ISMETT	Abdominal and Transplant Surgery Unit	Palermo, Italy	Chief	2006	2018
IRCCS-ISMETT	Abdominal Transplantation Unit	Palermo, Italy	Chief	2009	2011
University of Catania	Interdepartmental Programme on Liver Surgery	Catania Italy	Chief	2011	2013
IRCCS-ISMETT	Living Related Liver Transplant Program	Palermo, Italy	Chief	2014	2016
IRCCS-ISMETT	Living and Deceased Kidney Transplant Program and Pancreas Transplant Program	Palermo, Italy	Chief	2014	2016
IRCCS-ISMETT	Dipartimento per la Cura e lo Studio delle Patologie Addominali e dei Trapianti Addominali	Palermo, Italy	Chairman	2017	2022

Other awards and honors

Advisory Board of IHPBA

Coordination of an international research group with Liver Cancer Center of UPMC

Official Fellow of the American College of Surgeons

Honorary Diplomas of the EU of Medical Specialists and the European Board of Surgery Fellow

Committee of the Netherlands Organization for Health research and Development

President of 8th National Congress of IHPBA

Scientific Director of the Congress Il trapianto di Fegato 2017

Muscatello Award, General Surgery

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	Coordinator	0,00	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: De Simone

First Name: Paolo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Selection, randomization and liver transplantation of enrolled recipients.

Nationality: Italiano

Date of birth: 16/06/1966

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Vico, Equense

Official H index (Scopus or Web of Science): 30.0

Scopus Author Id: 36722099400

ORCID ID: 0000-0001-6713-6170

RESEARCH ID: AAC-7412-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation

Street: Via Paradisa 2

Postcode / Cedex: 56124

Town: Pisa

Phone: +393358429158

Phone 2: 050995421

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
La Sapienza University of Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1984	1992
La Sapienza University of Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Genera Surgery	1992	1997
La Sapienza University of L'Aquila, Italy	PhD	PhD Fisiopatologia Chirurgica XI ciclo	2002	2004

Personal Statement:

The overall goal of the project is to assess the impact of machine perfusion technology on post-transplant recurrence of HCC. IRI plays a pivotal role in inflammatory and immunologic responses of the liver graft, and an activated inflammatory graft milieu may facilitate circulating tumor cell implantation and growth, resulting in a higher risk of HCC recurrence. Prof. De Simone's responsibilities will be to: 1) design the immunosuppressive protocol for enrolled patients, with regards to intensity of immunosuppressive regimes and type of immunosuppressants used (anti-IL2R, calcineurin inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors, steroids, and antimetabolites); 2) assess compliance with protocol indications; 3) participate in review and critical appraisal of outcome results.

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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
La Sapienza University of Rome	2nd general Surgery and Transplantation Unit	Rome	Resident	1992	1997
Hopital Avicenne	Unité de Chirurgie Thoraco-Vasculaire	Bobigny (Paris)	Staff surgeon	1998	1999
Ospedale Civile Vittorio Veneto	General Surgery Unit	Vittorio veneto (TV)	Staff surgeon	1999	2001
Ospedale San Salvatore	Kidney transplant Unit	L'Aquila, Italy	Staff surgeon	2001	2002
Hopital Erasme Université Libre de Bruxelles	Unité Médico-Chirurgicale de Gastroentérologie	Bruxelles	Staff surgeon	2002	2003
University of Pisa Medical Hospital	Hepatobiliary surgery and liver transplantation unit	Pisa, Italy	Staff surgeon	2003	2018
University of Pisa	Department of Surgical, Medical, Molecular Pathology and Intensive Care	Pisa, Italy	Associate Professor of Surgery	2017	2022
University of Pisa Medical Hospital	Hepatobiliary surgery and liver transplantation unit	Pisa, Italy	Chair	2018	2022

Other awards and honors

- 1.Karl Storz 1998 prize
- 2.Distinction al 15th Annual Congress of the International Liver Transplantation Society, New York, NY, USA, 8-11 luglio 2009.
- 3.The European Society for Organ Transplantation Best Poster Award 2011
- 4.Distinction at the 2012 American Transplant Congress
- 5.Winner of the elevator pitch contest, ESOT Congress 2017, Barcelona

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Organizzazione Toscana Trapianti/United Nations Program ART/PNUD Ecuador; OPS/OMS Ecuador; Ministerio de Salud Publica Ecuador; ONTOT (Organizacion Nacional de Transplante de Organos y Tejidos)	University of Pisa Medical School Hospital	2009-2011	Support and training to the Ecuador Transplant System	Collaborator	0,00	NA
European Unione 7h Framework Project	University of Pisa and Theodor Bilharz Institute of Cairo	2010-2014	THEBERA	Collaborator	0,00	www.europa.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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Turco

First Name: Laura

Last name at birth:

Gender: F

Title: Follows the enrolled patient

Nationality: Italiana

Date of birth: 14/07/1983

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Tricase

Official H index (Scopus or Web of Science): 15.0

Scopus Author Id:56128085800

ORCID ID:0000-0001-8148-3769

RESEARCH ID:J-9815-2018

Contact address

Current organisation name: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Abdominal surgery in end-organ failure and organ transplantation patient

Street: via Massarenti n 9

Postcode / Cedex: 40100

Phone:+393475247012

Town: Bologna

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna, Bologna, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2001	2008
University of Bologna, Bologna, Italy	Specialization / Specializzazione	Gastroenterology	2012	2016
University of Modena and Reggio Emilia, Italy	PhD	Clinical and experimental Medicine	2018	2021

Personal Statement:

The overall goal of the project is to assess the impact of machine perfusion technology on post-transplant recurrence of hepatocellular carcinoma. Dott. Turco, a medical hepatologist junior in the research group has a great experience in the management of candidates with hepatocellular carcinoma for liver transplantation.

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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AOU Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna	Gastroenterology Unit	Bologna, Italy	Internship	2008	2011
University of Modena and Reggio Emilia, Modena	Gastroenterology Unit	Modena, Italy	Fellow	2011	2016
Yale University	Digestive Diseases Department	New Haven, CT, USA	Post-doc Fellow	2015	2016
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Modena	Gastroenterology Unit	Modena, Italy	Medical Doctor	2016	2020
University of Modena and Reggio Emilia	Gastroenterology Unit	Modena, Italy	Researcher	2016	2020
IRCSS, AOU of Bologna	Internal Medicine Unit for the treatment of severe organ failure	Bologna, Italy	Medical Doctor	2021	2022

Other awards and honors

Full Bursary to be the first author of one of the best scored abstracts presented at the International Liver Congress in 2016,2017,2018

Gold Medal in "Eleonora Cantamessa fellowship 2015"to be author of one of the best ten research among young investigator

Masterclass AISF in 2015 and in 2016 Bursary

EASL-AASLD Masterclass 2018 held in Orlando in November 2018

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	Coordinator	0,00	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: ODALDI
First Name: FEDERICA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Procurment organ, hypothermic oxygenated perfusion organ, liver transplantation.

Country of residence: ITALY

Nationality: ITALIANA

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 07/10/1988

Place of Birth: PORRETТА TERME

Official H index (Scopus or Web of Science): 7.0

Scopus Author Id:55974482200

ORCID ID:0000-0003-2910-2273

RESEARCH ID:NA

Contact address

Current organisation name: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Abdominal surgery in end-organ failure and organ transplantation patient

Street: VIA MASSARENTI 9

Postcode / Cedex: 40138

Town: BOLOGNA

Phone:+393494580338

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna, Bologna, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2007	2013
University of Bologna, Bologna, Italy	Specialization / Specializzazione	General Surgery	2014	2019

Personal Statement:

The overall goal of the project is to assess the impact of machine perfusion technology on post-transplant recurrence of hepatocellular carcinoma. Dott. Odaldi, a medical surgery junior in the research group has a great experience in organ procurement, techniques of preservation of organs, and the management of complex candidates with hepatocellular carcinoma for liver transplantation.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	Hepato-biliary and Transplant Unit	Bologna, Italy	Research fellow	2020	2021
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	Hepato-biliary and Transplant Unit	Bologna, Italy	Medical Doctor	2020	2022

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Other awards and honors

NA

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	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

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

Last Name: Cruciata	Last name at birth:
First Name: Ilenia	Gender: F
Title: Lab analysis	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 16/10/1986	Place of Birth: Alcamo
Official H index (Scopus or Web of Science): 4.0	
Scopus Author Id: 57199751553	ORCID ID: 0000-0002-6614-7270 RESEARCH ID: AHE-3308-2022
Contact address	

Current organisation name: IRCCS-ISMETT

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento per la Cura e lo Studio delle Patologie Addominali e dei Trapianti Addominali

Street: Università degli Studi di Palermo - Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche - Viale delle Scienze, Edificio 16

Postcode / Cedex: 90128 **Town:** Palermo

Phone:+393208349828 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies, University of Palermo, Palermo, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological Sciences	2005	2011
Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies, University of Palermo, Palermo, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Health Biology	2011	2014

Personal Statement:

During post graduate experience, she has been working in the field of cytogenetics, epigenetics and nutrigenetics/nutrigenomics, with a specific focus on the effect of specific molecules on DNA methylation and protection from DNA damage, developing a good expertise in cell cultures, DNA handling, cytogenetic techniques. During Ph.D., she has been working in the field of environmental microbiology, with a specific focus on bioremediation of groundwater contaminated by chlorinated solvents, developing expertise in analysis of microbial communities and their catabolic potential. In this project, she will contribute as a researcher collaborator mainly to lab analysis and data collection.

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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Palermo	Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies/Cellular Biology and Genetics Lab	Palermo, IT	Volunteer research collaborator	2014	2017
University of Palermo	Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies/Biological Sciences course of study	Trapani, IT	Appointed lecturer of Genetics	2015	2017
University of Palermo	Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies/Cellular Biology and Genetics Lab	Palermo, IT	Post graduate research scholarship	2017	2018
University of Palermo	Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies/ Environmental Microbiology and Microbial Ecology Lab	Palermo, IT	Ph.D. Student	2018	2022

Other awards and honors

NA

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	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

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

Last Name: Perriera First Name: Riccardo	Last name at birth: Gender: M
Title: Lab analysis Nationality: Italiana Date of birth: 01/02/1994	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Palermo
Official H index (Scopus or Web of Science): 1.0	
Scopus Author Id: 57215191852	ORCID ID: 0000-0003-1127-0391 RESEARCH ID: AHE-1645-2022
Contact address	
Current organisation name: IRCCS-ISMETT	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento per la Cura e lo Studio delle Patologie Addominali e dei Trapianti Addominali	
Street: Viale delle scienze, Ed. 16	
Postcode / Cedex: 90128	Town: Palermo
Phone: +393280636590	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies (STEBICEF), University of Palermo, Palermo, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological Sciences	2013	2017
Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies (STEBICEF), University of Palermo, Palermo, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Molecular and Health Biology	2017	2019

Personal Statement:

He gained experience in the fields of genetics, molecular biology and cystic fibrosis (CF), focusing on the study of uncommon CF mutations and their rescue through pharmaceutical approach with readthrough modulators and splicing-modifier molecules. He collaborated in CF research projects in which he cumulated expertise in cell cultures, expression analyses (Realtime RT-PCR and WB), compounds enzymatic stability (liver microsomes), transfection and retroviral infection, immunofluorescence. During short period (KU Leuven, ongoing), he worked with human intestinal organoids (FIS assay) isolated from patients biopsies. In this project, he will contribute as a researcher collaborator mainly to lab analysis and data collection.

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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Palermo	Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies (STEBICEF)	Palermo, IT	Ph. D. Student	2019	2022
University of Leuven (KU Leuven)	Department of Stem cell and Developmental biology, CF Organoid Leuven Research Group	Leuven, BE	Visiting Scholar (part of Ph.D. program)	2022	2022

Other awards and honors

NA

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	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Golfieri Rita	Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand"	Article	1258-1267	57	2012	10.1016/j.jhep.2012.07.025	22871502	88	O
Turco Laura	Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis	Article	646-654	143	2012	10.1053/j.gastro.2012.05.035	NOT_FOUND	316	O
De Simone Paolo	Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: A randomized controlled trial	Article	3008-3020	12	2012	10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x	22882750	172	F
ODALDI FEDERICA	Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: How best to do it?	Article	8808-8821	19	2013	10.3748/wjg.v19.i47.8808	24379604	41	O
ROMAGNOLI RENATO	Human liver stem cells improve liver injury in a model of fulminant liver failure	Article	311-319	57	2013	10.1002/hep.25986	22829291	49	O
Golfieri Rita	Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma	Article	712-723	45	2013	10.1016/j.dld.2013.01.012	23769756	78	O
Gruttadauria Salvatore Giovanni	Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe - Results and trends in patient selection: A 213-case European liver transplant registry study	Article	807-815	257	2013	10.1097/SLA.0b013e31828ee17c	23532105	130	O
De Simone Paolo	Use of octogenarian donors for liver transplantation: A survival analysis	Article	2062-2071	14	2014	10.1111/ajt.12843	25307037	52	O
d'errico ANTONIETTA	The kidney donor profile index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: Distribution and association with graft outcomes	Article	2515-2525	14	2014	10.1111/ajt.12928	25155294	77	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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
d'errico ANTONIETTA	VEGF and VEGFR genotyping in the prediction of clinical outcome for HCC patients receiving sorafenib: The ALICE-1 study	Article	1247-1256	135	2014	10.1002/ijc.28772	24510746	76	O
Golfieri Rita	Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma	Article	255-264	111	2014	10.1038/bjc.2014.199	24937669	313	F
Gruttadauria Salvatore Giovanni	Hepatocellular carcinoma: Novel molecular targets in carcinogenesis for future therapies	Review	NOT_FO UND	2014	2014	10.1155/2014/203693	25089265	58	O
Golfieri Rita	Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: A prospective study	Article	1158-1164	60	2014	10.1016/j.jhep.2014.02.024	24607624	66	O
Gruttadauria Salvatore Giovanni	Outcome of Transplantation Using Organs from Donors Infected or Colonized with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria	Article	2674-2682	15	2015	10.1111/ajt.13317	25981339	52	O
Gruttadauria Salvatore Giovanni	The immune system in hepatocellular carcinoma and potential new immunotherapeutic strategies	Review	NOT_FO UND	2015	2015	10.1155/2015/731469	25893197	27	O
De Simone Paolo	Three-year Outcomes in de Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus with Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results from a Randomized, Multicenter Study	Article	1455-1462	99	2015	10.1097/TP.0000000000000555	26151607	60	O
d'errico ANTONIETTA	Liver transplantation for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy	Article	448-455	80	2016	10.1002/ana.24724	27421916	48	O
Golfieri Rita	Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular Carcinoma?1	Article	432-442	279	2016	10.1148/radiol.2015150998	26653683	165	L
ROMAGNOLI RENATO	MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals	Article	NOT_FO UND	7	2017	10.1038/s41598-017-04991-0	28674415	81	O
Cruciata Ilenia	Molecular Signatures Associated with Treatment of Triple-Negative MDA-MB231 Breast Cancer Cells with Histone Deacetylase Inhibitors JAHA and SAHA	Article	2187-2196	30	2017	10.1021/acs.chemrestox.7b00269	29129070	7	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-2022-12375707		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna		Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Turco Laura	Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis	Article	1177-1183	37	2017	10.1111/liv.13379	28160373	65	O
d'errico ANTONIETTA	miRNA Signature of Hepatocellular Carcinoma Vascularization: How the Controls Can Influence the Signature	Article	2397-2407	62	2017	10.1007/s10620-017-4654-3	28639131	5	L
ODALDI FEDERICA	Actual risk of using very aged donors for unselected liver transplant candidates: A European single-center experience in the meld era	Article	388-396	265	2017	10.1097/SLA.0000000000001681	28059967	28	O
Turco Laura	Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis	Article	949-958	68	2018	10.1016/j.jhep.2017.12.027	29331339	45	F
Turco Laura	Liver Angiopoietin-2 Is a Key Predictor of De Novo or Recurrent Hepatocellular Cancer After Hepatitis C Virus Direct-Acting Antivirals	Article	1010-1024	68	2018	10.1002/hep.29911	29604220	68	O
De Simone Paolo	Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry	Article	810-817	69	2018	10.1016/j.jhep.2018.06.010	29940268	124	O
De Simone Paolo	2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) 50-year evolution of liver transplantation	Article	1293-1317	31	2018	10.1111/tri.13358	30259574	135	O
ROMAGNOLI RENATO	Extracellular Vesicles from Human Liver Stem Cells Reduce Injury in an Ex Vivo Normothermic Hypoxic Rat Liver Perfusion Model	Article	e205-e210	102	2018	10.1097/TP.00000000000002123	29424767	33	L
Gruttadauria Salvatore Giovanni	The addition of simvastatin administration to cold storage solution of explanted whole liver grafts for facing ischemia/reperfusion injury in an area with a low rate of deceased donation: A monocentric randomized controlled double-blinded phase 2 study	Article	NOT_FO UND	18	2018	10.1186/s12893-018-0455-7	30587165	4	L
Cruciata Ilenia	Methylation of cytokines gene promoters in IL-17-treated human intestinal epithelial cells	Article	327-337	67	2018	10.1007/s00011-017-1124-5	29256007	16	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-2022-12375707		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna		Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
ROMAGNOLI RENATO	Quantitation of HBV cccDNA in anti-HBc-positive liver donors by droplet digital PCR: A new tool to detect occult infection	Article	301-307	69	2018	10.1016/j.jhep.2018.03.021	29621551	65	O
d'errico ANTONIETTA	New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: A new diagnostic algorithm	Article	1674-1682	67	2018	10.1136/gutjnl-2017-315384	29437912	76	O
Cruciata Ilenia	Melatonin reduces inflammatory response in human intestinal epithelial cells stimulated by interleukin-1?	Article	NOT_FOUND	67	2019	10.1111/jpi.12598	31349378	27	O
Cruciata Ilenia	Cytotoxic activity of the histone deacetylase 3-selective inhibitor pojamide on MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells	Article	NOT_FOUND	20	2019	10.3390/ijms20040804	30781804	6	O
Turco Laura	Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis	Review	573-587	23	2019	10.1016/j.cld.2019.07.007	31563212	24	F
ODALDI FEDERICA	Hepatobiliary Scintigraphy in the Preoperative Evaluation of Potential Living Liver Donors	Article	167-170	51	2019	10.1016/j.transproceed.2018.04.087	30655158	3	O
ODALDI FEDERICA	A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma	Article	855-862	73	2020	10.1016/j.jhep.2020.04.032	32829930	26	O
Perriera Riccardo	Pharmacophore-Based Design of New Chemical Scaffolds as Translational Readthrough-Inducing Drugs (TRIDs)	Article	747-753	11	2020	10.1021/acsmmedchemlett.9b00609	32435380	4	O
ROMAGNOLI RENATO	Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial	Article	947-956	21	2020	10.1016/S1470-2045(20)30224-2	32615109	45	O
Cruciata Ilenia	Nutrigenetics, nutrigenomics and phenotypic outcomes of dietary low-dose alcohol consumption in the suppression and induction of cancer development: evidence from in vitro studies	Review	2122-2139	62	2022	10.1080/10408398.2020.1850416	33287559	3	O
ODALDI FEDERICA	The Relationship between Timing of Pretransplant Kidney Biopsy, Graft Loss, and Survival in Kidney Transplantation: An Italian Cohort Study	Article	22 - 31	146	2022	10.1159/000518610	NOT_FOUND	0	F

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

* 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?	Yes
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)?	Yes
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	No
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
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

 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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

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?	☒
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

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Summary description

Hypothermic oxygenated ex-situ machine perfusion (HOPE) is a dynamic preservation method that has been developed to reduce the incidence and severity of ischaemia-reperfusion injury and to improve outcomes after liver transplantation. We hypothesize that the application of ex-situ liver perfusion before LT in HCC recipients leads to an optimization of graft function, with a decrease in ischaemia-reperfusion injury and a possible decrease in tumour cell growth. We will plan a multicentre, prospective, two-arm, randomized, controlled, clinical trial; four Italian centres will be involved. We will enrol patients with HCC candidate to LT. The liver grafts will be randomized in two groups to compare HOPE and static cold storage (SCS) preservation before transplantation. For each group, we will evaluate clinical outcomes, graft function tests, histologic findings, perfusate, tumour characteristics, and recurrence.

Background / State of the art

Nowadays HCC represents the fifth most common cancer worldwide, and its incidence is approximately 850,000 new cases per year. The gold standard treatment for HCC is LT but, despite its success, reported HCC recurrence reach as high as 16%, negatively affecting the patient's prognosis with an estimated post-recurrence median survival of one year. Both tumour features and recipient aspects, are widely recognized as risk factors for HCC recurrence after LT, in addition to donor risk factors. Such combinations lead to suboptimal organ utilization with subsequent donor organ shortage. Ischemia-reperfusion injury (IRI) is considered a major determinant of the higher HCC recurrence rate associated with transplantation of ECD. In this field, MP of the liver has gained growing attention within the transplant community as a useful tool to alleviate IRI, assess liver function before transplantation, and potentially recondition marginal organs. We have already shown that MP being a safe and effective system to reduce ischemic preservation injuries, and a further randomized clinical trial to investigate the effects of MP on ECD grafts is currently in progress. Recently, Muller et al. suggested the use of machine perfusion to protect from HCC recurrence after LT. The current study aims to highlight that HOPE may protect recipients not only from IRI and post-LT complications but also from cancer recurrence, which appears inevitably linked to organ quality.

Description and distribution of activities of each operating unit

The project coordinator, Prof. Ravaioli, is a renowned surgeon in the field of organ transplantation and organ perfusion. His workgroup is well equipped for the maintenance and study of human explanted organs as reported in studies where were investigated even the extracellular vesicle and MSC activity. They have many years of experimental and clinical experience in LT. At Bologna's transplant center, over 100LT are executed every year from cadaveric and extended criteria grafts exploring even living donations and experimental transplants. They manage complex recipients and use standard or marginal grafts with a high level of success introducing for the first time the concept of risk avoidance in transplantation. M. Ravaioli is the medical surgeon who will take care of the selection and LT of enrolled recipients, together with the collaborators in UO1. The Co-Pi, Prof. d'Errico is a medical doctor who will take care of histological analyses and her group collaborate for many years to explore the prognostic relevance of tissue miRNA. Her research group will be involved in the pathological evaluation of the samples of our unit and they will give a second opinion of the other research units. They will set the molecular analysis for the pre-operative evaluation of the patients and for the postoperative period. Prof. Golfieri, the collaborator in UO1, is a well-known interventional radiologist and she dedicated her scientific interests to the radiological treatment for HCC. She explored all the innovative techniques in this field producing many international studies concerning this topic. Her research interest was even directed toward computed tomography and magnetic resonance imaging focal and diffuse liver disease, LT, and its complications. She will be involved in the radiological pre-operative evaluation of the enrolled patients considering all the prognostic radiological variables including the bridge treatments before liver transplantation. Her expertise will be fundamental to balancing all the prognostic radiological variables. The other transplant centers involved and the collaborations were well-known for their clinical activity, being the highest volume transplant centers in Italy. They guarantee a proper patient enrolment and they had great expertise in liver transplantation performing more than 100 procedures per year. They reported excellent outcomes after liver transplantation confirming the multidisciplinary quality of their centers. Every group has also a renowned experience in multicentric studies in liver transplantation for HCC. They also have pre-clinical experience in the field of ischemic damage and organ perfusion with peculiar expertise (Turin hypothermic perfusion, Pisa normothermic perfusion, and Palermo living donation). All centers will

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

contribute to enrollment, randomization, hypothermic perfusion, liver transplantation, sample collection, and data donor and recipient collection. The junior researchers involved will follow the patients during the post-operative period and they will collect the data with high profile performance. They will set up a common database and they will take care of the possible adverse events. All the centers involved will share the results and they will discuss them including the possible confounding variables. All samples collected will be sent to UO4 and PI's center for laboratory analysis.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Hypothermic oxygenated perfusion has been investigated in several pre-clinical and clinical studies, which showed their efficacy to reduce the graft dysfunction with high risk donors (Czigany Z, Schöning W, Ulmer TF, Bednarsch J, Amygdalos I, Cramer T, Rogiers X, Popescu I, Botea F, Fronk J, Kroy D, Koch A, Tacke F, Trautwein C, Tolba RH, Hein M, Koek GH, Dejong CHC, Neumann UP, Lurje G. Hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) for orthotopic liver transplantation of human liver allografts from extended criteria donors (ECD) in donation after brain death (DBD): a prospective multicentre randomised controlled trial (HOPE ECD-DBD). *BMJ Open*. 2017 Oct 10;7(10):e017558. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017558. PMID: 29018070; PMCID: PMC5652559; Ravaioli M, De Pace V, Angeletti A, Comai G, Vasuri F, Baldassarre M, Maroni L, Odaldi F, Fallani G, Caraceni P, Germinario G, Donadei C, Malvi D, Del Gaudio M, Bertuzzo VR, Siniscalchi A, Ranieri VM, D'Errico A, Pasquinelli G, Morelli MC, Pinna AD, Cescon M, La Manna G. Hypothermic Oxygenated New Machine Perfusion System in Liver and Kidney Transplantation of Extended Criteria Donors: First Italian Clinical Trial. *Sci Rep*. 2020 Apr 8;10(1):6063. doi: 10.1038/s41598-020-62979-9. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Sep 1;10(1):14658. PMID: 32269237; PMCID: PMC7142134.). The hypothermic condition and the low metabolic activity permit a strong resistance to multiple causes of cellular damage. Even our research group experienced satisfactory clinical outcome in a monocentric randomized study with liver transplantation (study presented at international meeting and paper under revision) (Ravaioli M, Maroni L, Angeletti A, Fallani G, De Pace V, Germinario G, Odaldi F, Corradetti V, Caraceni P, Baldassarre M, Vasuri F, D'Errico A, Sangiorgi G, Siniscalchi A, Morelli MC, Rossetto A, Ranieri VM, Cescon M, Del Gaudio M, Zanfi C, Bertuzzo V, Comai G, La Manna G. Hypothermic Oxygenated Perfusion Versus Static Cold Storage for Expanded Criteria Donors in Liver and Kidney Transplantation: Protocol for a Single-Center Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2020 Mar 19;9(3):e13922. doi: 10.2196/13922. PMID: 32191209; PMCID: PMC7118551). Some recent studies suggest the protective effect of HOPE for tumor recurrence after liver transplantation for HCC, reducing the ischemic damage (Mueller M, et al. Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion (HOPE) Prevents Tumor Recurrence in Liver Transplantation From Donation After Circulatory Death. *Ann Surg*. 2020 Nov;272(5):759-765. doi: 10.1097/SLA.0000000000004258. PMID: 32889870; Schlegel A, Muller X, Mueller M, Stepanova A, Kron P, de Rougemont O, Muiesan P, Clavien PA, Galkin A, Meierhofer D, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation. *EBioMedicine*. 2020 Oct;60:103014. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103014. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979838; PMCID: PMC7519249). The results of a multicentric randomized trial will likely lead to a reduction of the risk of post-transplant tumour recurrence in HCC patients using machine perfusion and to explore further potential benefits of liver perfusion on post-transplant outcomes.

Specific aim 2

Machine perfusion of the liver has gained growing attention within the transplant community as a useful tool to alleviate ischemia-reperfusion injury, assess liver function before transplantation, and potentially recondition marginal organs. Biomarkers for reliable assessment of liver quality and predictive of long-term post-LT viability are needed, and currently represent the main topic of research in the scientific community. Of clinical importance is that such biomarkers must be determined rapidly, i.e., during perfusion, for deciding whether to use the organ (Eshmunov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefti M, Schuler MJ, Hagedorn C, Muller X, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol* 2020;38:189-198). Liver graft function parameters are more important but can be assessed during normothermic perfusion, whereas they are not in real-time available during hypothermic perfusion. However, as mitochondrial function occurs when livers are exposed to oxygen under cold conditions, parameters of

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

mitochondrial injury and function can be assessed during HOPE. For example, specific measurement of mitochondrial complex I damage at the electron transport chain is possible and very informative for early mitochondrial injury. In this respect, flavin mononucleotide (FMN) release in the HOPE perfusate has been used to predict subsequent IRI and has the advantage of being measured in real-time by fluorescence spectroscopy in the perfusate (Mueller M, et al. Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion (HOPE) Prevents Tumor Recurrence in Liver Transplantation From Donation After Circulatory Death. *Ann Surg.* 2020 Nov;272(5):759-765. doi: 10.1097/SLA.0000000000004258. PMID: 32889870; Schlegel A, Muller X, Mueller M, Stepanova A, Kron P, de Rougemont O, Muiesan P, Clavien PA, Galkin A, Meierhofer D, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation. *EBioMedicine.* 2020 Oct;60:103014. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103014. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979838; PMCID: PMC7519249.). During HOPE for LT is possible to evaluate the metabolic activity and biochemical and biological variables able to predict the graft function. These results will allow for the evaluation of the functionality of the organ and permit the selection of grafts with the ideal outcome. The multicentric setting of the study will permit the comparison of the perfusate analysis and elaborate a reproducible algorithm to evaluate the graft function.

Specific aim 3

In spite of the development of many therapeutic treatments, liver resection and liver transplantation are the most common curative regimes for hepatocellular carcinoma. However, the high incidence of HCC negatively affects patient prognosis with an estimated post-recurrence median survival of approximately one year (DeAngelis, N.; Landi, F.; Carra, M.C.; Azoulay, D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 1118; Bodzin, A.S.; Lunsford, K.E.; Markovic, D.; Harlander-Locke, M.P.; Busuttil, R.W.; Agopian, V.G. Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics. *Ann. Surg.* 2017, 266, 118125), conferring the major reason for mortality. Hence, how to monitor the tumor recurrence or progression effectively for HCC patients with liver resection or liver transplantation is essential for the improvement of patient survival time. We know that the mutations from tumor may be identified in plasma as an early sign of recurrence. Recently, more and more researches have revealed that the presence of circulating tumor DNA appears as a prognostic factor for progression-free survival and overall survival. It is still difficult to precisely manage adjuvant therapy to prevent recurrence after surgery. Thus we will consider an integrated strategy of monitoring circulating tumour DNA (ctDNA) for detect minimal residual disease, predict early recurrence or progression in patients with HCC, evaluating the prognostic and the predictive factors.

Experimental design aim 1

We will plan a multicentre, prospective, randomized, controlled, clinical trial to investigate the role of MP in tumor recurrence, in HCC liver transplantation recipients. The sample size will be calculated considering a recurrence reduction from 15% to 5%, including a drop-out risk of 10% for the year. We hypothesize a total sample size of 198 patients (STATA 17.0 ©).

Patients will be randomized in a 1:1 ratio to the HOPE or SCS treatment group using Medidata Balance. The Italian centers involved, besides Bologna, will be Turin, Pisa, and Palermo. All the Centers will manage the patients according to their clinical experience, but they could not include them in other experimental studies. Study information and an informed consent form will be distributed to potential recipients. Will be enrolled all patients with HCC medical history or active HCC, at the moment of the insert on the waiting list. The randomization will be performed only for patients who will sign the consent. According to Starzl's organ retrieval technique, organs will be harvested and stored in SCS during pathological and cross-match analyses, hospital transfer, and surgical back-table, for all involved centers. If the organ will be declared eligible for transplant, it will be randomized into one of the treatment groups. Each center will enroll 40-60 patients, respectively 20-30 for the study group and 20-30 for the control group. Patients will be randomized into a 1:1 to HOPE or SCS group according to the treatment list produced by the randomizer tool.

In the study groups, each graft will be preserved with HOPE for a period of 1-3 hours including the flushing of the graft during the back table. Liver grafts will be connected to the perfusion device through sterile disposable tubes, dissecting and cannulating the vessels with a cannula matching their size. HOPE will be characterized by a period of graft flushing during

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

the back-table preparation first and then conventional recirculation. HOPE will be performed, until LT, using Belzer machine perfusion solution at 4°C through portal vein with the non-pulsatile continuous flow at a pressure of 5 mmHg. Flow, pressure, and temperature will be monitored and registered on a USB memory system during organ perfusion. Oxygen and carbon dioxide partial pressure (paO₂ and pCO₂), pH, and lactate production will be monitored every 15 min through gas analysis of the effluent perfusate. Bacterial and fungal contamination will be tested with microbiological cultures on the perfusion fluid before and after treatment in all groups. All samples will be collected, stored, and sent to the PI structure where the analyses will be performed. All postoperative lab values will be collected, as well as all possible complications including postreperfusion syndrome, primary non-function (PNF), and early graft dysfunction (EAD). Tumour recurrence features including diagnosis date and location of the recurrence will be collected too. We will analyze the follow-up of all enrolled recipients for a minimum of 6 months. Data collected from all participating centers will be analyzed as previously described.

Experimental design aim 2

Tissue and perfusate samples will be assessed for oxidative stress and metabolic state using reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Luminex technology multiplex assays, and mass spectroscopy analysis. Tissue and perfusate samples will be also assessed for the inflammatory markers CD39, CD73, E-selectin, vascular cell adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1, hypoxia-inducible factors to tumor necrosis factor- γ , interleukin 6, and interleukin 8 using Luminex technology multiplex assays and/or ELISA and RT-PCR. Adenosine, ATP, adenosine diphosphate, adenosine monophosphate, riboflavin, and succinate levels will be measured in tissue, perfusate, and reperfusion fluid using high-performance liquid chromatography. Perfusate samples will be assessed for identification of FMN by High-performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC/MS) and quantification of FMN by the Spark system.

Tissue injury will be evaluated using histopathological analysis before and after ex vivo organ perfusion. Biopsy samples will be taken during organ retrieval to assess graft suitability, after graft in-vivo reperfusion, and at the end of the transplant. Pre-transplant biopsies will be obtained according to each center's practice. All tissue samples will be sent to IRCCS Azienda Ospedaliero- Universitaria di Bologna to reduce interlaboratory bias in preparing the slides. Parenchymal and vascular damage will be evaluated. Tissue samples will be examined by two double-blind pathologists, who will grade any damage from moderate to severe. The radiological and histological images will be uploaded to the REDCap system from all centers. A double-check will be carried out: UO1 will check the images of all the centers involved, and UO3 will take care of checking the correctness of the UO1 images. Also, we will perform immunohistochemical assays to investigate endothelial and epithelial cell injury, ischemia-reperfusion damage, the pro-inflammatory and anti-inflammatory environment, growth factors, dedifferentiation, repair, and apoptosis using specific stains. Electron microscopy will be performed to assess the features of oxidative injury, focusing on the preservation of epithelial mitochondria, and liver sinusoids. Tissue and perfusate samples will be collected and coded to guarantee privacy and data protection by EU regulations. Perfusate and tissue samples collected for RT-PCR will be snap-frozen and stored at -80°C. Tissue collected for immunohistochemical assays will be preserved in glutaraldehyde solution.

Experimental design aim 3

Tissue and blood samples will be assessed. Blood samples will be collected in EDTA anticoagulated vacutainer blood times and appropriately preserved at 4°C before surgery (up to 7 days preoperatively) to detect ctDNA. Blood samples will be collected even 1 month, 3 months, and 6 months after transplantation, and at the time of the relapse. The ctDNA will be extracted and successively quantified through library preparation, and Next-Generation Sequencing (NGS). Molecular analysis, NGS, will be performed on material fixed in formalin and embedded in paraffin (FFPE). The total DNA will be extracted starting from FFPE sections following the selection of the area of interest made by a pathologist on a reference glass stained with hematoxylin and eosin. The DNA will be extracted from the areas indicated as "tumors". The DNA will be used for the preparation of amplicon libraries required for sequencing via NGS. The libraries will be created using a

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

multigene panel, developed in the Molecular Pathology laboratory of IRCCS, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, capable of amplifying a total of 169 amplicons within the following gene regions: ARID1A (CDS), BRAF (exon 15), cKIT (exons 8, 9, 11, 13, 17), CTNNB1 (exons 3, 7, 8), HRAS (exons 2-4), KRAS (exons 2-4), NRAS (exons 2-4), PIK3CA (exons 10, 21), POLE (exons 9-14), TERT (promoter region: hg19 g.1295141-g.1295471) and TP53 (exons 4-9). The libraries will then be processed by IonChef Machine and sequenced using an NGS GeneStudio S5 sequencer (ThermoFisher Scientific). The results thus obtained will be analyzed using the Ion Reporter software (version 5.16, ThermoFisher Scientific) and Integrative Genomics Viewer 2.5 (IGV - Version 2.9.2). NGS data will be collected and processed directly by Torrent Suite v.4.4.3 software (Thermo Fisher Scientific), using Human Genome Build 19 (hg19) as a reference. The naming of the variants will be done with the Variant Caller v.4.4.3.3, using the default 'Somatic-Low Stringency' settings; the variants will then be further filtered with the Ion Reporter software v.4.4 (Thermo Fisher Scientific).

Picture to support preliminary data

Figure 1.png

Hypothesis and significance

If our hypothesis will be confirmed by the results of the study, the clinical practice of the candidate patients for LT with HCC will change, following the proposed arm treatment. Furthermore, the possibility to perform LT with a reduced rate of tumor recurrence will open the opportunity for this treatment in some categories of patients excluded due to the higher risk of HCC recurrence.

Our hypothesis may be confirmed in some categories of grafts or recipients excluding the ideal livers or recipients with a low risk of tumor recurrence. Even in this scenario, the clinical significance will be relevant because we will be able to apply the HOPE for some categories of recipients or grafts where the cost-efficacy will be ideal.

The basic research included in the secondary aims of the study will have a relevant potential significance. A better knowledge to predict outcome in the perfusate analysis or better knowledge of the molecular pathway related to HCC recurrence will definitively impact in favor of an improved outcome for these patients.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Data will be prospectively collected in each center. A supervisor will be assigned to monitor the process. Research Electronic Data capture (REDCap) application will be used to collect data for the project. REDCap is a secure web application to collect and manage research data. It complies with international regulatory standards about Good Clinical Practice (GCP), General Data Protection Regulation (GDPR), HIPAA, 21 CFR Part 11, FISMA (low, moderate, high), and can be fully personalized to meet specific security policies and user needs. Moreover, it guarantees data quality according to Accuracy, Completeness, Consistency, and Integrity (ACCI) criteria.

The variables included in the database will be divided into three main groups:

- Pre-transplantation
 - o Patients features (age, sex, BMI)
 - o Liver disease (etiology, MELD, CHILD-Pugh, laboratory, and clinical data)
 - o HCC features (tumor burden, previous treatment, histology)
- Peri-operative
 - o Graft allocation and procurement (donor and graft features, Donor Risk Index, cold ischemia time)
 - o Transplantation (operation time, surgical techniques)
 - o Immediate post-operative clinical course (laboratory exams, graft dysfunction and failure, post-operative complications, length of stay)
- Post-transplantation (follow-up)
 - o HCC recurrence (time, site, treatment)

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

o Graft dysfunction/failure

Statistic plan

This is a multicenter prospective randomized trial. The primary endpoint has been used to calculate the sample size. We expect the HCC recurrence rate to be reduced from 15% to 5% in the HOPE group compared to the SCS group. Based on this assumption and a dropout risk of 10%, the sample size was estimated at 198 patients (STATA 17.0 ©).

Chi-square and Fisher's exact test will be used to compare categorical variables. Parametric and non-parametric tests will be used for continuous variables accordingly. Kaplan-Meier curves shall be built to compare survival between groups. Backward stepwise models will be built for multivariate logistic and Cox regression analyses.

Statistical analysis

The statistical analysis includes the assessment of the three specific aims and other secondary endpoints as specified below.

A Chi-square test will be used to determine the differences in HCC recurrence in the SCS and HOPE groups (primary endpoint). In addition, Kaplan-Meier curves will be built to compare disease-free survival in both groups.

Univariate and multivariate backward stepwise logistic regression will be used to assess the second specific aim of the study. In particular, perfusate analysis including pO₂, pCO₂, glucose, lactate, and FMN levels will be performed to evaluate their association with graft dysfunction and the risk of HCC recurrence consequently.

The parametric and non-parametric tests will be used to assess the association between ctDNA and the recurrence pattern of HCC (rate and timing).

Further secondary end-points of this study include the research of other predictive factors for HCC recurrence in the enrolled cohort and evaluating the association between HOPE and graft dysfunction (rate of Early Allograft Dysfunction and EASE-score) and survival.

Timing of analysis data

Patient enrollment is expected to last for one year. Based on the current practice of the included centers, the target sample size is expected to be achieved within this period. Follow-up will be updated at minimum 6 months until the end of the project.

5.6 Expected outcomes

We expect lower ischemic damage to the organ, and liver graft improvement, with lower complications post-transplantation and a reduction of re-transplantations in the research group. We expect a decrease in tumor recurrence associated with a decrease in cold ischemic time.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Eventual problems may arise from technical issues during HOPE preservation. For this reason, this procedure will be performed in specialized centers, to ensure a timely resolution of all possible unexpected events. Anyway, the conditions experienced by the graft in an eventual HOPE failure will resemble the conventional SCS, with no additional organ damage. Possible artery endothelial injuries will be prevented by avoiding hepatic artery perfusion. All the cases will have a culture of the preservation fluid to treat eventual contamination of the solution. As with all multicentric studies, a possible problem may be the enrolment of patients and the lack of benefit of the procedure. On the other hand, this project is based on solid preliminary data that shows the advantages of MP in LT and the potential effects on post-transplant tumor recurrence. The PI's group has a decennial experience in organ transplantation, liver cancer, and organ preservation strategies. At Bologna's transplant center, more than 90 LT are executed every year from cadaveric and living donors. The medical and surgical staff currently manages complex recipients and uses standard or marginal grafts with a high level of success. The other involved transplant centers (Turin, Pisa, and Palermo) have a similar team and structural features too.

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

5.8 Significance and Innovation

Our randomized trial introduces a very simple oxygenated MP system through only the portal vein applied after a period of conventional SCS. HOPE is characterized by a period of graft flushing during the back-table preparation first and then conventional recirculation. This setting could be reduced tumor recurrence allowing you to maintain low ischemia time before transplantation. Another important aspect we will investigate is the impact of machine perfusion on optimal liver grafts. We know machine perfusion improves ECD liver grafts, but the impact of machine perfusion on the optimal organ is yet to be explored.

5.9 Bibliography

Bodzin, A.S., Ann Surg 266, 118-125. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001894>
 Boteon, Y.L., AWorld Journal of Transplantation 9, 14-20. <https://doi.org/10.5500/wjt.v9.i1.14>
 Czigany, Z., S BMJ Open 7, e017558. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017558>
 de'Angelis, N., World J Gastroenterol 21, 11185-11198. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11185>
 Dutkowski, P., Annals of Surgery 262, 764-771. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001473>
 Eshmuminov, Nat Biotechnol 38, 189-198. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0374-x>
 Mueller, M., Annals of Surgery 272, 759-765. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004258>
 Ravaioli, M., Sci Rep 10, 6063. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62979-9>
 Ravaioli, M., Transplant International 31, 1233-1244. <https://doi.org/10.1111/tri.13311>
 Ravaioli, M., Updates Surg 69, 549-550. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0466-4>
 Ravaioli, M., American Journal of Transplantation n/a. <https://doi.org/10.1111/ajt.17115>
 Ravaioli, M., JMIR Res Protoc 9, e13922. <https://doi.org/10.2196/13922>
 Schlegel, A., Hepatobiliary Surgery and Nutrition 8, 49001-49501.
 Schlegel, A., EBioMedicine 60, 103014. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103014>

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Months 1-12: Creation of the database on the REDCap system, purchase the disposable kits, enrolment of the recipient, obtain informed consent, organ harvesting, and surgical preparation at the time of transplantation, HOPE procedure in the study arm, sample collection during HOPE, clinical data collection during transplantation and in the postoperative course, evaluation of adverse events, analyzing data collected.

Months 13-24: Molecular, biomolecular and histological analyzes. Follow-up of enrolled patients and dissemination of data.

Milestones 12 month

Terminate the enrolment patients. Collect perfusate, blood, and tissue sample.

Milestones 24 month

Terminate the analyze the data and confirm the clinical end-points of the study. Multidisciplinary discussion to prepare the manuscript for publication.

Gantt chart

Gantt chart.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

Professor Matteo Ravaioli, the project coordinator, is a renowned surgeon in the field of liver cancer and organ transplantation. One of his research interests is directed toward the development of technologies to improve organ

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

preservation. Prof. Ravaioli's workgroup is well equipped for the maintenance and study of human explanted organs and is composed of surgeons, physicians, and pathologists with many years of laboratory and clinical experience. The collaborator team has participated in many national and international congresses and has conducted many high-impact clinical kinds of research in the field of liver surgery and transplantation. For all proposed experimental analyses, the equipment and facilities required will be available at the Centre for Applied Biomedical Research (CRBA) which is part of the new IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria of Bologna. The CRBA is an applied biomedical research center that supports studies in our center and boasts more than twenty years of scientific publications in this field.

Subcontract

NA

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

The synergy of the secondary collaborators is well proved by the previous pre-clinical and clinical experiences. The junior hepatologist and surgeon of the research group have a great experience in the management of this type of candidate for liver transplantation. Despite their young age, they had a great clinical experience in the pre-operative study, the surgical procedure of the donor and recipient, and follow-up. They produced significant papers on the topic of transplantation and the management of patients.

The junior biologists of the research group demonstrated an attitude to hard work and precision during the Ph.D. period, in particular for the collection of the data and for using molecular and biomolecular lab techniques. They will be involved in the monitoring of the study, which is multicentric in Italy, and for this reason, it needs dedicated investigators available to move to check the data in the different centers and to share even logistic problems.

Their basic research knowledge will help to keep appropriate sampling, storage, and analyses. They even will follow the documents for authorization of all the hospitals involved and the ethics committee.

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

What is already know about this topic?

IRI is considered a major determinant of the higher HCC recurrence rate associated with LT of ECD (10.1097/SLA.0000000000001473). In this field, MP of the liver has gained growing attention within the transplant community as a useful tool to alleviate IRI, assess liver function before transplantation, and potentially recondition marginal organs (10.1097/SLA.0000000000001473; 2019 10.21037/hbsn.2019.04.04; 10.5500/wjt.v9.i1.14). Thus, MP may allow not only to increase the utilization of ECD organs but also improve post-LT outcomes for recipients with HCC or other tumors. We have already shown that MP is a safe and effective system to reduce ischemic preservation injuries, (10.1007/s13304-017-0466-4; 10.1038/s41598-020-62979-9; 10.1111/tri.13311) and a further RCT to investigate the effects of MP on ECD grafts is currently in progress (10.2196/13922). Recently, Muller et al. suggested the use of MP to protect from HCC recurrence after LT (10.1097/SLA.0000000000004258).

Details on what is already know about this topic

The ex-vivo treatment with HOPE of ECD liver grafts demonstrated a lower rate of graft dysfunction in the post-operative period with a consequent lower rate of post-operative complication. This modality of treatment, therefore, improves the quality of the organ and the hospital postoperative outcome. Concerning the setting of patients with HCC, these improvements may have an impact even in the long-term outcome, with a reduction of the risk of tumor recurrence. Some studies suggest that the immediate postoperative complications, which reduce the immunocompetence of the recipient may favor the growth of neoplastic cells of the liver disease. The role of ischemic damage after LT, even without severe post-operative complications may also have a role in the HCC recurrence. This hypothesis needs a consistent clinical series able to demonstrate the real reduction of tumor recurrence after LT for HCC furthermore, the mechanism thought this happen should be well understood.

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

What this reasearch adds?

The current study aims to highlight that hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) may protect recipients not only from IRI and posttransplant complications but also from cancer recurrence, which appears inevitably linked to organ quality. There is already existing literature implicating the influence of ischemia-reperfusion injury on the likelihood of hepatocellular carcinoma recurrence rate, but this is a prospective, randomized, multicentre study of which there is no trace in the literature.

Details on what this reasearch adds

The present research adds a consistent series of patients treated with ex-vivo HOPE by an expert transplant center in this setting. The study will help to understand the efficacy of the innovative procedure in terms of improving the postoperative outcome of the graft and lowering tumor recurrence. The variety of the population study, which includes non-only ECD, will be very important to even understand the categories of recipients who may have the highest benefit from the treatment. The amount of the biological and clinical data of a multicentric population of cirrhotic patients with HCC treated with liver transplantation will allow further investigation of other variables related to the outcome of these patients.

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

The results of the study may change the clinical practice of the candidate patients for LT with HCC. If the study arm will have a significantly lower rate of tumor recurrence, the guideline for transplanting this patient will definitively include HOPE during ex-vivo graft perfusion. Furthermore, the possibility to perform LT with a reduced rate of tumor recurrence will open the opportunity for this treatment in some categories of patients excluded due to the higher risk of HCC recurrence. Our hypothesis may be confirmed in some categories of grafts or recipients excluding the ideal livers or recipients with a low risk of tumor recurrence. Even in this scenario, the clinical significance will be relevant because we will be able to apply the HOPE for some categories of recipients or grafts where the cost-efficacy will be ideal.

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

The cost of the ex-vivo treatment limit their application and the real knowledge of the clinical benefit in term of postoperative hospital stay, outcome, long term results is fundamental to decide the patient who needs this treatment as mandatory, as an opportunity, or not necessary.

A better knowledge of the mechanism of HCC recurrence after liver transplantation is a well know issue investigated for many years, with the purpose to reduce this rate, reduce the pre-operative selection for LT and reduce the cost to treat these patients. A strategy able to minimize the risk of tumor recurrence will open the opportunity for LT in the same category of recipients considered at too high a risk of recurrence. The possibility to improve the quality of some liver grafts will increase the donor pool, reducing the waiting time which is a variable related to the risk of dropout and tumor progression.



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-2022-12375707

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

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	390.000,00	0,00	390.000,00	39,13
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	484.000,00	0,00	484.000,00	48,56
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	25.000,00	0,00	25.000,00	2,51
6 IT Services and Data Bases	5.000,00	0,00	5.000,00	0,50
7 Travels	10.000,00	0,00	10.000,00	1,00
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	1,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads *	69.772,00	0,00	69.772,00	7,00
11 Coordination Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	0,30
Total	996.772,00	0,00	996.772,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

NA

Budget Justification	
1 Staff Salary	/
2 Researchers' Contracts	Personnel for hypothermic oxygenated perfusion, sample collections, lab analysis.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	/
3a.2 Equipment (buying)	/
3b Supplies	Consumable costs will include disposable kit for ex-vivo liver perfusion, materials for molecular, biomolecular, histological analyses (reagent for ELISA, Luminex, etc)



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-2022-12375707

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

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

3c Model Costs	/
4 Subcontracts	/
5 Patient Costs	Patients insurance
6 IT Services and Data Bases	IT service and Data Bases
7 Travels	/
8 Publication Costs	Publication costs
9 Dissemination	Meeting and travel cost for attendance of courses and workshop update on study.
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	Coordination costs

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Proposed total budget UO1 Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna (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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	100.000,00	0,00	100.000,00	30,49
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	162.000,00	0,00	162.000,00	49,40
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	25.000,00	0,00	25.000,00	7,62
6 IT Services and Data Bases	5.000,00	0,00	5.000,00	1,52
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	1,52
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,52
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	22.956,00	0,00	22.956,00	7,00
11 Coordination Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	0,91
Total	327.956,00	0,00	327.956,00	100,00



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-2022-12375707

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

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Budget Justification

1 Staff Salary	/
2 Researchers' Contracts	Personnel for hypothermic oxygenated perfusion and sample collections.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	/
3a.2 Equipment (buying)	/
3b Supplies	Consumable costs will include disposable kit for ex-vivo liver perfusion, materials for molecular, biomolecular, histological analyses (reagent for ELISA, Luminex, etc)
3c Model Costs	/
4 Subcontracts	/
5 Patient Costs	Patients insurance
6 IT Services and Data Bases	IT service and Data Bases
7 Travels	/
8 Publication Costs	Publication costs
9 Dissemination	Meeting and travel cost for attendance of courses and workshop update on study.
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	Study coordination costs

 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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Proposed total budget UO2 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino-Molinette Hospital (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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	35.000,00	0,00	35.000,00	26,04
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	90.000,00	0,00	90.000,00	66,96
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	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	9.408,00	0,00	9.408,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	134.408,00	0,00	134.408,00	100,00



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-2022-12375707

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

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Budget Justification

1 Staff Salary	/
2 Researchers' Contracts	Personnel for hypothermic oxygenated perfusion with sample collections.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	/
3a.2 Equipment (buying)	/
3b Supplies	Consumable costs will include disposable kit for ex-vivo liver perfusion
3c Model Costs	/
4 Subcontracts	/
5 Patient Costs	/
6 IT Services and Data Bases	/
7 Travels	/
8 Publication Costs	/
9 Dissemination	/
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	/

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Proposed total budget UO3 Institution: IRCCS-ISMETT (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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	220.000,00	0,00	220.000,00	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	142.000,00	0,00	142.000,00	35,50
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	5.000,00	0,00	5.000,00	1,25
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,25
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	28.000,00	0,00	28.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	400.000,00	0,00	400.000,00	100,00



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-2022-12375707

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

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Budget Justification

1 Staff Salary	/
2 Researchers' Contracts	Personnel who do hypothermic oxygenated perfusion with sample collections.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	/
3a.2 Equipment (buying)	/
3b Supplies	Consumable costs will include disposable kit for ex-vivo liver perfusion, monitor travel costs
3c Model Costs	/
4 Subcontracts	/
5 Patient Costs	/
6 IT Services and Data Bases	/
7 Travels	/
8 Publication Costs	Publication costs
9 Dissemination	Meeting and travel cost for attendance of courses and workshop update on study.
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	/

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Proposed total budget UO4 Institution: Azienda Ospedaliero-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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	35.000,00	0,00	35.000,00	26,04
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	90.000,00	0,00	90.000,00	66,96
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	0,00	0,00	0,00	0,00
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	9.408,00	0,00	9.408,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	134.408,00	0,00	134.408,00	100,00



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-2022-12375707

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

Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna

Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Budget Justification

1 Staff Salary	/
2 Researchers' Contracts	Personnel who do hypothermic oxygenated perfusion with sample collections.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	/
3a.2 Equipment (buying)	/
3b Supplies	Consumable costs will include disposable kit for ex-vivo liver perfusion
3c Model Costs	/
4 Subcontracts	/
5 Patient Costs	/
6 IT Services and Data Bases	/
7 Travels	/
8 Publication Costs	/
9 Dissemination	/
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	/

 <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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Principal Investigator Data

Cognome: Ravaioli
 Nome: Matteo
 Genere: M
 Codice fiscale: RVLMTT74R11D704H
 Documento: Carta d'identità, Numero: AT 8575323
 Data di nascita: 11/10/1974
 Luogo di nascita: Forlì
 Provincia di nascita: FC
 Indirizzo lavorativo: Via Massarenti, 9
 Città: Bologna
 CAP: 40138
 Provincia: BO
 Email: mrava1@hotmail.com
 Altra email: matteo.ravaioli@aosp.bo.it
 Telefono: +393356947626
 Altro telefono: +39.051.2144810
 Qualifica: Professore associato equiparato a dirigente medico
 Struttura: U.O. Programma di Chirurgia addominale nell'insufficienza d'organo terminale e nei pazienti con trapianto d'organo
 Istituzione: IRCCS AOU S.Orsola Bologna
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? No
 Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università di Bologna
 Nome istituzione SSN: IRCCS, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
 Tipo contratto: Professore Associato distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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-2022-12375707	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: IRCCS AOU S.Orsola Bologna	Applicant/PI Coordinator: Ravaioli Matteo

Project validation result

Timeline of project



