

**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 Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto Dermopatico dell'Immacolata della Fondazione Luigi Maria Monti** - e il Principal Investigator della ricerca **SIAVASH RAHIMI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12378474, dal titolo **“3D Bioprinting as a therapeutic innovation tool for precision oncology”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

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 e ss.mm.ii.;

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 Circolare del 28 marzo 2024, n. 13 “Integrazione delle Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti Attuatori. Adozione delle Appendici tematiche: La prevenzione e il controllo del conflitto di interessi ex art. 22 Reg. (UE) 2021/241; La duplicazione dei finanziamenti ex art. 22 par. 2 lett. c) Reg. (UE) 2021/241”;

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 annessa tabella A ha distinto gli interventi di cui alla Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 – “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del Servizio Sanitario Nazionale” del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza nei sub-interventi, per risorse complessive pari a €524.140.000,00 così ripartite:

- 2.1.1 – progetti di ricerca finanziati con voucher Proof of concept, per € 100.000.000,

- 2.1.2 – progetti di ricerca finanziati per Malattie rare e Tumori rari, per € 100.000.000

- 2.1.3 – progetti di ricerca finanziati per Malattie altamente invalidanti, per € 324.140.000;

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 del primo avviso pubblico PNRR - Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1;

VISTO il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. *Innovazione in campo diagnostico*; b. *Innovazione in campo terapeutico*; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui

sistemi sanitari e socioassistenziali: *a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;*

VISTO il decreto del Ministro della salute del 28 dicembre 2023 n.136, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 19 gennaio 2024 con n.62 e dalla Corte dei conti in data 5 febbraio 2024 con n.263 con il quale, a seguito delle risultanze della graduatoria dei progetti di ricerca afferenti al primo avviso pubblico PNRR, approvata con decreto direttoriale n.27 del 2 novembre 2022, è modificata l'allocazione delle risorse finanziarie indicate nell'allegato 1 del sopracitato decreto ministeriale 1° aprile 2022 assegnate al secondo avviso pubblico PNRR per i progetti di ricerca sulle seguenti tematiche progettuali: Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);

VISTO il decreto n.5 del 29 marzo 2024 del Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Ministero in data 4 aprile 2024 al n.225, con il quale, in osservanza alle disposizioni del Comitato tecnico sanitario, sezione c) espresse all'unanimità nella riunione del 26 marzo 2024, è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del secondo avviso pubblico PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Tumori Rari, Malattie Rare, Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Innovazione in campo diagnostico; Innovazione in campo terapeutico), Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), e sono stati individuati i Destinatari istituzionali e i Principal Investigator;

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 30 ottobre 2023, n. 196, recante il nuovo «Regolamento di organizzazione del Ministero della salute» ai sensi dell'articolo 6-bis del decreto legge 11 novembre 2023, n. 173, che abroga il precedente Regolamento di organizzazione di cui al Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59;

VISTO il decreto del Ministro della Salute del 3 gennaio 2024, recante la disciplina transitoria dell'assetto organizzativo del Ministero della Salute previsto dal D.P.C.M. 30 ottobre 2023, n. 196;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica del 21 febbraio 2024 registrato alla Corte dei conti il 29 febbraio 2024 al n. 433 con il quale il dott. Giovanni Leonardi è stato nominato Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute;

TENUTO CONTO che la ex Direzione generale della Ricerca e dell'innovazione in sanità risulta attualmente priva di titolare;

VISTO il decreto del Ministro della Salute del 4 marzo 2024, comunicato agli organi di controllo, con il quale per il corrente esercizio finanziario ai dirigenti generali titolari dei Centri di responsabilità amministrativa, sulla base delle linee programmatiche, degli obiettivi strategici e dei risultati attesi definiti nella Direttiva generale per l'attività amministrativa e la gestione per l'anno 2024, emanata dal Ministro della Salute in data 29 febbraio 2024 e in corso di registrazione, sono stati assegnati i contingenti delle risorse umane, nonché le risorse economico-finanziarie indicate nei rispettivi programmi di spesa e relative azioni sottostanti dello stato di previsione del Ministero della Salute;

CONSIDERATO che il citato decreto del 4 marzo 2024 ha assegnato al Dipartimento della Prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie anche le risorse economico-finanziarie del programma 17.20 Ricerca per il settore della sanità pubblica, con le relative azioni sottostanti;

VISTO il decreto del Ministro dell'8 aprile 2015, recante "Individuazione degli uffici dirigenziali di livello non generale";

VISTO il decreto direttoriale del 22 febbraio 2022, registrato dalla Corte dei Conti in data 23 marzo 2022 al numero 670, con il quale ai sensi dell'art. 19, comma 5, del D. Lgs. n. 165/2001, è stato conferito, alla Dr.ssa Maria Teresa Camera D'Afflitto, Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità, l'incarico dirigenziale non generale di durata triennale, a decorre dal 1° marzo 2022 fino al 28 febbraio 2025;

CONSIDERATO che l'Ufficio 3 di questa Direzione generale è competente, tra l'altro, alla sottoscrizione, al monitoraggio e alla verifica dei progetti di ricerca concernenti gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS);

TENUTO CONTO che dal 1° aprile 2024 l'incarico di direttore dell'Ufficio 3 ex DGRIC risulta vacante a seguito del collocamento a riposo del Dirigente titolare;

VISTO il decreto del Capo Dipartimento ad interim del 22 aprile 2024 con il quale è stata affidata alla dott.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto la sottoscrizione delle convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui al 2° avviso pubblico nell'ambito del PNRR, sia relativamente agli IRCCS che relativamente a tutti gli altri soggetti attuatori-beneficiari delle risorse ovvero Regioni e Province autonome e Istituto superiore di sanità;

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma Workflow della ricerca in data 8 aprile 2024 con il quale è stato comunicato al Soggetto attuatore-beneficiario 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 dalla **Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto** – Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "Ex DGRIC")

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto Dermopatico dell'Immacolata della Fondazione Luigi Maria Monti** - del progetto, rappresentato dal Dott. **P. Giuseppe Pusceddu** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **97831400581** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **SIAVASH RAHIMI** (codice fiscale **RHMSSH62H16Z224F**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT2-2023-12378474** dal titolo "**3D Bioprinting as a therapeutic innovation tool for precision oncology**"

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

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

Art. 2 Soggetto attuatore-beneficiario e Principal Investigator

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

1. È individuato quale Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto Dermopatico dell'Immacolata della Fondazione Luigi Maria Monti** - codice fiscale **97831400581**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **SIAVASH RAHIMI**, codice fiscale **RHMSSH62H16Z224F**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT2-2023-12378474** dal titolo "**3D Bioprinting as a therapeutic innovation tool for precision oncology**", 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 dal presente 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 31 agosto 2024, 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 attuatore-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 rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER 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 attuatore-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 Ex DGRIC 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 **€1.000.000,00 (un milione/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, 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 dal presente avviso pubblico 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 pubblico, 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 Ex DGRIC, 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 Ex DGRIC 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 Ex DGRIC, 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 Ex DGRIC 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 attuatore-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 dal presente avviso pubblico 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 Ex DGRIC 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 attuatore-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 europeo, 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 nel presente avviso pubblico 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 massimo complessivo pari al 70% 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 pari al 30% (ovverosia fino al 100% della richiesta complessiva) 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 Ex DGRIC 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 ovvero sia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore-beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.
2. Nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve darne preventiva comunicazione al Ministero.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario si impegna a garantire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia sul web che sui social media.

4. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca oggetto della presente convenzione – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con un'esplicita dichiarazione che reciti "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.
5. I prodotti di cui al precedente comma 4 devono essere resi pubblici attraverso sistemi che consentano l'immediata fruizione da parte del pubblico (ad esempio open-access) e non potranno essere oggetto di pubblicazione scientifica per la quale sia necessario il pagamento di una sottoscrizione ovvero il pagamento per la consultazione relativa L'eventuale violazione del presente comma, anche per una sola pubblicazione, sarà oggetto di una penale pari al 25% del finanziamento complessivo
6. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

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

1. Il Ministero procede a dichiarare la sospensione o revoca totale o parziale del finanziamento concesso, con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:
 - a. modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
 - b. mancato rispetto dei vincoli previsti dal presente avviso pubblico;
 - 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 del presente avviso pubblico; 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 Ex DGRIC 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 pubblico 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
Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto - Direttore dell'Ufficio 4
Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto Dermopatico dell'Immacolata della Fondazione Luigi Maria Monti -**
P. Giuseppe Pusceddu, codice fiscale **PSCGPP56E07L986U** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **SIAVASH RAHIMI**, codice fiscale **RHMSSH62H16Z224F**

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

1 - General information

Project code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Project topic: E2 Malattie croniche non trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazione in campo terapeutico
PI / Coordinator: RAHIMI SIAVASH	Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

Proposal title: 3D Bioprinting as a therapeutic innovation tool for precision oncology

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary: Dermatologia

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

Project Classification SS: Bioengineering, Technology, and Surgical Sciences - BTSS

Project Keyword 1: Development of advanced tools and techniques, including the design, construction, and function of cellular and tissue-engineered constructs, vascular and vein grafts.

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

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: 3D bioprinting, Mohs surgery, non melanocytic skin cancer, chronic lymphocytic leukemia, B-cell acute lymphoid leukemia

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).	<input checked="" type="checkbox"/>
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	<input checked="" type="checkbox"/>
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).	<input checked="" type="checkbox"/>
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.	<input checked="" type="checkbox"/>

Personal data protection

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

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

Precision oncology therapies need the availability of patient tumor ζ replica ζ on which setting up surgical procedures as well as validating specific pharmacological treatments. The advent of 3D bioprinting techniques has made it possible to produce these individual tumor models, overcoming the limitations of conventional 2D imaging and 3D virtual models or of 2D and 3D existing culture systems. 3D bioprinting using organic or metallic matrices has been introduced in the medical field for reproducing anatomical parts and creating surgical templates to guide surgery procedures. Thanks to the highly accurate and customized reproductions obtained from radiological imaging of patients, 3D bioprinted models can be more effective. Furthermore, 3D bioprinting is emerging as a promising technology to achieve rapid and reliable production of patient autologous tumor models for personalized drug screening. Using customized bioinks containing cells in a suitable hydrogel, 3D bioprinting allows the simultaneous and highly specific deposition of multiple cell types, facilitating the formation of complex tissue architectures. Indeed, the most important advantage of fabrication of 3D bioprinted tumor models is the possibility to create the appropriate tumor microenvironment. In fact, tumors contain a repertoire of recruited, ostensibly normal cells that contribute to the acquisition of hallmark traits by creating the specific tumor microenvironment. Therefore, the complex models obtained with 3D bioprinting are more reliable, greatly improving drug screening procedures and results. However, these technologies are at their beginnings and further investigations are required before they can be effectively translated into routine clinical practice.

The GENERAL AIM of the present proposal is the establishment and validation of 3D bioprinted models to be used as innovative therapeutic tool for precision oncology.

The project aims at filling the technological gap between basic research and clinical application using: 1) 3D bioprinting to create non melanocytic skin cancer (NMSC) replica on which setting up a Mohs-related surgical procedure, helping the surgeon in maximizing preservation of normal tissue and 2) 3D bioprinting to create tumor models of NMSCs, chronic lymphocytic leukemia (CLL), and B-cell acute lymphoid leukemia (B-ALL), using autologous patient cells on which to select the most effective and personalized pharmacological therapies. In fact, these tumors often show resistance to current therapies and have low alternative options even if they represent tumors with a high clinical burden for adult or children, respectively. Project results will lead on one side to validation of 3D bioprinting processes that will render the technique accessible to most clinical units and could be applicable to other tumor surgical procedures, on the other side to the development of protocols to obtain on time 3D bioprinted tumor replica to select the most effective treatment for each patient.

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 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	97831400581	Anatomic pathology and dermatology	Collection of patient samples, 3D bioprinting for surgery and drug screening		X
2 - Policlinico Foggia	02218910715	Epidemiology and dermatology	Collection of patient samples, statistical analysis	X	X
3 - IRCCS, Ospedale San Raffaele	07636600962	Experimental oncology	Collection of patient samples and 3D bioprinting for drug screening		X
4 - Ospedale Santobono - A.O.R.N. Santobono-Pausilipon	95047520630	Oncology	Collection of patient samples and 3D bioprinting for drug screening	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - FANIA LUCA	Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Co-PI
2 - DELLAMBRA ELENA	Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Research collaborator UO1
3 - Fortunato Francesca	Policlinico Foggia	Research collaborator, responsible UO2
4 - Scielzo Cristina	IRCCS, Ospedale San Raffaele	Research collaborator, responsible UO3
5 - ALFIERI MARIAEVELINA	Ospedale Santobono - A.O.R.N. Santobono-Pausilipon	Research collaborator, responsible UO4
6 Under 40 - FALCONE ROSA	Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Research collaborator under 40, UO1
7 Under 40 - CICCARESE GIULIA	Policlinico Foggia	Research collaborator under 40, UO2

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - FANIA LUCA	X			10/09/1982	M
2 - DELLAMBRA ELENA				29/04/1968	F
3 - Fortunato Francesca				04/06/1979	F
4 - Scielzo Cristina				19/03/1975	F
5 - ALFIERI MARIAEVELINA				13/09/1980	F
6 Under 40 - FALCONE ROSA				04/12/1987	F
7 Under 40 - CICCARESE GIULIA				28/03/1985	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

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 - TOTARO MARIA	Policlinico Foggia	23/10/1997	F	epidemiologic studies	BSc	Unemployed
1 - Santarcangelo Cristina	Ospedale Santobono - A.O.R.N. Santobono-Pausilipon	24/07/1991	F	in vitro models	PhD	Fellow, University of Naples Federico II , Naples

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: via Monti di Creta 104,
00167 Roma
Italy

PEC: fondazioneLuigimariamonti@legalmail.it

Operative Unit Number 2:

Address: Viale Pinto 1,
71121 Foggia
Italy

PEC: protocollo@pec.ospedaliriunitifoggia.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via Olgettina 60,
20132 Milano
Italy

PEC: dir.scientifica@hsr.postecert.it

Operative Unit Number 4:

Address: via Teresa Ravaschieri già via della Croce Rossa, 8
80122 Napoli
Italy

PEC: santobonopausilipon@pec.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: -

PEC: -



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: RAHIMI
First Name: SIAVASH

Last name at birth:
Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: IRAN (ISLAMIC REPUBLIC OF)

Date of birth: 16/06/1962

Place of Birth: iran

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

Scopus Author Id:7004058732

ORCID ID:0000-0002-8282-1480

RESEARCH ID:DXN-6566-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Anatomic pathology and dermatology

Street: via monti di creta104

Postcode / Cedex: 00167

Town: Roma

Phone:+393757010120

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Rome "La Sapienza"	Specialization / Specializzazione	Anatomic Pathology	1989	1993
University of Rome "La Sapienza"	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1982	1989

Personal Statement:

As PI, I will coordinate the activities of the involved institutions. I will supervised the studies related to 3D bioprinting of presurgery models and be responsible for the dissemination of the results.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)- IRCCS	Anatomic Pathology Unit	Rome, Italy	Head of Anatomic Pathology Unit	2021	0
St. Richard's Hospital	Anatomic Pathology Unit	Chichester, United Kingdom	Consultant Histopathologist	2021	0
Pathology Department- Brighton and Sussex, University Hospitals NHS, Trust	Pathology Department	Brighton, UK	Consultant Histopathologist	2019	2021
Queen Alexandra Hospital	Anatomic Pathology Unit	Portsmouth, UK	Consultant Histopathologist	2012	2019
San Carlo di Nancy Hospital	Anatomic Pathology Unit	Rome, Italy	Consultant Histopathologist and Head of the Histopathology Division	2006	2010

Other awards and honors

2016, 2018, 2019 Clinical Excellence Award (CEA)-NHS, United Kingdom

Other CV informations

Fellow of Royal College of Pathologists (FRCPath)

Member of Editorial Board: ISRN Pathology, Case Reports in Clinical Pathology, Advances in Modern Oncology Research

Deputy Editor: Journal of Oral Pathology and Medicine (IF 3.539)

Topic Editor: Diagnostics (IF 3.11)

Guest Editor 2016: Biomedical Research International (IF 2.476)

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma and radiomics: A new era?	Review	300-304	52	2023	10.1111/jop.13419	36847112	0	L
A spindle cell neoplasm with MYH9::EGFR fusion and co-expression of S100 and CD34, further expanding the family of kinase fusion positive spindle cell neoplasms	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2023	10.1002/gcc.23134	36849873	0	L
An update on the ophthalmic features in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome)	Review	1987-1995	42	2022	10.1007/s10792-021-02197-y	35034241	1	L
Diagnostic accuracy of ultrasonography-guided core needle biopsy of parotid gland neoplasms: A large, single-institution experience in United Kingdom	Review	1-4	51	2022	10.1111/jop.13260	34784059	2	L
Update on endometrial stromal tumours of the uterus	Article	NOT_FOUND	11	2021	10.3390/diagnostics11030429	NOT_FOUND	18	L
Long-term follow-up of adult patient with neurofibromatosis type 1 with retinal astrocytic hamartoma using spectral-domain optical coherence tomography: a review of the literature and a report of a case	Review	209-215	42	2021	10.1080/13816810.2020.1849315	33203322	3	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Recurrence of endometrial cancer in a hysterectomised patient treated with tamoxifen for breast cancer: a case report	Article	454-456	113	2020	10.1177/0141076820961087	33044110	1	L
HPV-related squamous cell carcinoma of oropharynx: A review	Review	624-629	73	2020	10.1136/jclinpath-2020-206686	32499224	17	L
A proposal for classification of oropharyngeal squamous cell carcinoma: Morphology and status of HPV by immunohistochemistry and molecular biology	Review	110-116	49	2020	10.1111/jop.12956	31465605	6	F
Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a review and update	Review	1651-1662	39	2019	10.1007/s10792-018-0938-7	29721842	24	L
Low grade parotid mucoepidermoid carcinoma with tumour associated lymphoid proliferation (¿Warthin-like¿) and CRTC1-MAML2 fusion transcript: Definitive diagnosis with molecular investigation only	Letter with Data	98-99	80	2018	10.1016/j.oraloncology.2018.03.010	29571603	9	L
Immunohistochemical expression of different subtypes of cytokeratins by endometrial stromal sarcoma	Article	466-470	27	2019	10.1097/PAI.00000000000000642	29406332	4	F
Endocervicoscopy and biopsy to detect cervical intraepithelial squamous neoplasia in nonvisible squamocolumnar junction with unsatisfactory colposcopy: A pilot study	Article	NOT_FOUND	17	2018	10.1177/1533034617753811	29375019	13	F
Androgen receptor in salivary gland carcinoma: A review of an old marker as a possible new target	Article	691-695	47	2018	10.1111/jop.12741	29863801	15	L
Primary Intestinal-Type Adenocarcinoma of Tongue: A Case Report with Immunohistochemical and Molecular Profiles and Review of the Literature	Article	186-191	11	2017	10.1007/s12105-016-0759-9	27752836	7	F
Androgen Receptor Expression in Primary Nonsquamous Cell Rare-Variant Carcinomas of the Head and Neck	Article	-	1	2017	10.1177/2473974X17715633	30480186	2	F
Immunohistochemical expression of secreted frizzled receptor protein 1 in the invasive front of tongue squamous cell carcinoma	Article	158-163	124	2016	10.1111/eos.12252	26921060	1	F
Squamous cell carcinoma of skin: A brief review	Review	143-147	164	2013	10.7417/CT.2013.1534	23698209	14	F

* 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.**	
Update on endometrial stromal tumours of the uterus	Article	NOT_FOUND	11	2021	10.3390/diagnostics11030429	NOT_FOUND	18	
HPV-related squamous cell carcinoma of oropharynx: A review	Review	624-629	73	2020	10.1136/jclinpath-2020-206686	32499224	17	



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Machine learning and its potential applications to the genomic study of head and neck cancer: A systematic review	Review	773-779	48	2019	10.1111/jop.12854	30908732	19
Clinicopathological analysis of oral diffuse large B-cell lymphoma, NOS: A systematic review	Review	185-191	48	2019	10.1111/jop.12802	30414287	20
Androgen receptor in salivary gland carcinoma: A review of an old marker as a possible new target	Article	691-695	47	2018	10.1111/jop.12741	29863801	15
Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in young patients: Is it any different from older patients?	Review	541-546	47	2018	10.1111/jop.12642	28922483	30
TFM classification and staging of oral submucous fibrosis: A new proposal	Article	403-409	47	2018	10.1111/jop.12689	29405430	12
Endocervicoscopy and biopsy to detect cervical intraepithelial squamous neoplasia in nonvisible squamocolumnar junction with unsatisfactory colposcopy: A pilot study	Article	NOT_FO UND	17	2018	10.1177/1533034617753811	29375019	13
Sentinel node in oral cancer: The nuclear medicine aspects. A survey from the sentinel European node trial	Article	534-542	41	2016	10.1097/RLU.0000000000001241	27088386	26
Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer	Article	2777-2784	51	2015	10.1016/j.ejca.2015.08.023	26597442	213

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Tesaro Inc.	Queen Alexandra Hospital	2017	The expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1) and T-cells markers (CD4/CD8/Treg ratio) in Serous Papillary Ovarian Cancer: a collaborative 5-year retrospective translational study in Ovarian Cancer	Coordinator	25.000,00	-
AstraZeneca	Queen Alexandra Hospital	2017	The expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in Waldeyer's Ring and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: a large, retrospective, single institution site series investigating the relationship with the morphology, Human Papilloma Virus and the p16 protein	Coordinator	72.000,00	-
The League of Friends of Queen Alexandra Hospital Charity	Queen Alexandra Hospital	2016	Predicting Risk of Endometrial Cancer	Coordinator	10.000,00	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI) **Applicant/PI Coordinator:** RAHIMI SIAVASH

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Portsmouth Hospitals Charities	Queen Alexandra Hospital	2015	Investigation of expression of cytokeratins in Endometrial Stromal Sarcomas.	Coordinator	5,00	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

2.3 CO-PI Profile

Last Name: FANIA

First Name: LUCA

Last name at birth:

Gender: M

Title: Co-PI

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 10/09/1982

Place of Birth: san giovanni rotondo

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

Scopus Author Id:38361264100

ORCID ID:0000-0003-4194-932X

RESEARCH ID:AAA-3933-2019

Contact address

Current organisation name: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Anatomic pathology and dermatology

Street: via monti di creta 104

Postcode / Cedex: 00167

Town: roma

Phone:+393394022289

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Fondazione policlinico A. Gemelli, Rome	PhD	Oncology	2014	2017
Catholic University "Sacro Cuore", Rome	Specialization / Specializzazione	Dermatology	2009	2014
Catholic University "Sacro Cuore", Rome	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2001	2007

Personal Statement:

I will support the PI in the project coordination and dissemination. Because I am deputy-head of the NMSC clinic at IDIIRCCS,

I will mainly contribute to clinical activities of the project aimed at achieving the goals of Aim1 and 2

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Dermatopatico dell'Immacolata (IDI)- IRCCS	Dermatology Unit	Rome	Dirigente Medico	2016	0
Fondazione policlinico A. Gemelli	Dept. of Dermatology	Rome	Research Fellow	2015	2016
"Villa Stuart"	Casa di Cura	Rome	Dermatologist consultant	2015	2019

Other awards and honors

-

Other CV informations

Member of scientific organization of:

- SIDEMAST (Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse)
- EADV (European Academy of Dermatology and Venereology)
- AIDA (Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali)

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Attitudes among dermatologists regarding actinic keratosis treatment options	Article	NOT_FOUND	14	2022	10.4081/dr.2022.9392	NOT_FOUND	0	L
Merkel cell carcinoma	Review	NOT_FOUND	9	2021	10.3390/biomedicines9070718	NOT_FOUND	7	L
Attitudes among dermatologists regarding non-melanoma skin cancer treatment options	Article	-	12	2021	10.1007/s12672-021-00421-w	35201447	4	F
Integrated care pathways and the hub-and-spoke model for the management of non-melanoma skin cancer: A proposal of the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI)	Article	NOT_FOUND	13	2021	10.4081/DR.2021.9278	NOT_FOUND	1	F
Efficacy of sonidegib for basal cell carcinoma in a patient affected by multiple infectious diseases	Article	NOT_FOUND	34	2021	10.1111/dth.14969	33928734	0	F
Systemic photoprotection in skin cancer prevention: Knowledge among dermatologists	Article	1-9	11	2021	10.3390/biom11020332	33672113	6	F
Cutaneous squamous cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches	Review	1-33	9	2021	10.3390/biomedicines9020171	NOT_FOUND	45	F
Basal cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches	Review	1-38	8	2020	10.3390/biomedicines810449	NOT_FOUND	44	F
Behavioral and demographic factors associated with occurrence of non-melanoma skin cancer in organ transplant recipients	Article	669-675	155	2020	10.23736/S0392-0488.18.06099-6	30251802	5	F
Successful treatment of two cases of perianal Bowen disease with photodynamic therapy followed by imiquimod cream	Article	NOT_FOUND	33	2020	10.1111/dth.13759	32495969	0	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Role of nicotinamide in genomic stability and skin cancer chemoprevention	Review	NOT_FO UND	20	2019	10.3390/ijms20235946	31779194	34	F
Increased incidence of cutaneous melanoma in organ transplant recipients based on a single-centre longitudinal study in Rome, Italy	Article	681-683	28	2018	10.1684/ejd.2018.3346	30325318	0	F

* 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
Italian Ministry of Health; PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	IDI-IRCCS	2023-2025	Intersection of the pathogenic processes underlying skin Immune-Mediated Inflammatory Diseases (sIMIDs) and the comorbid condition of obesity: role of adipokines in psoriasis and hidradenitis suppurativa	Collaborator	1.000.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_3_file.pdf



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: DELLAMBRA

First Name: ELENA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research collaborator UO1

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 29/04/1968

Place of Birth: Pietrasanta

Official H index (Scopus or Web of Science): 25.0

Scopus Author Id:6602773061

ORCID ID:0000-0002-4329-3312

RESEARCH ID:A-4005-2014

Contact address

Current organisation name: Istituto Dermatopatico dell'Immacolata (IDI)

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Anatomic pathology and dermatology

Street: via Monti du Creta, 104

Postcode / Cedex: 00167

Town: Roma

Phone:+393476301346

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Turin, Turin, Italy	PhD	Human Biology: cellular and molecular basis	1994	1999
University of Pisa, Pisa, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biological Sciences	1987	1992

Personal Statement:

I have a long lasting experience on epidermal stem cell biology, skin regeneration and tumorigenesis. Specifically, my studies are mainly focused on cross-talk between cancer cells and their microenvironment in SCC pathogenesis. Thus, I will be responsible for the part of the project dedicated to 3D bioprinting of skin and NMSC models.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)- IRCCS	GMP-Cell Factory (Pilot project)	Rome, Italy	Qualified Person	2006	2013
Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)- IRCCS	Tissue Engineering and Cutaneous Physiopathology Laboratory/Molecular and Cell Biology Laboratory	Rome, Italy	Biologist Assistant/Biologist Director I level, Senior Investigator	1996	0
Istituto Scientifico per lo Studio e la Cura dei Tumori (IST)	Cell Differentiation Laboratory	Genoa, Italy	CNR Research Fellow, PhD Fellow	1992	1996

Other awards and honors

2014- National Scientific Certifications as Associate Professor in "Molecular Biology" and "Biologia Applicata"

2017- National Scientific Certification as Associate Professor in "Biochemistry"

2020 - Scientific Member of OPBA (Organism for the evaluation of Animal Well-being), at IDI, Rome

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health; PNRR-MAD-2022-12375755	IDI-IRCCS	2023-2025	Identifying new molecular signatures and actionable factors to tackle recurrence and metastases in skin and head and neck squamous cell carcinomas	Collaborator	1.000.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_3_file.pdf
Italian Ministry of Health; RF-2019-12369805	IDI-IRCCS	2021 - 2024	Valutazione della tossicità cutanea e sistemica in pazienti con rimozione laser di tatuaggio (ARTOO)	Collaborator	300.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/menuContenutoRicercaSanitaria.jsp?lingua=italiano&area=Ricerca%20sanitaria&menu=finalizzata
Regione Lazio; PORECOSUN	IDI-IRCCS	2021-2023	Sviluppo di una procedura ecosostenibile e scalabile per la produzione di capsule di lignina con proprietà fotoprotettive della pelle	Collaborator	37.880,00	https://www.idi.it/application/files/9816/3238/2215/Progetto_ECOSUN.pdf
Banca d'Italia	IDI-IRCCS	2020 - 2023	3D bioprinting di cutanea quale modello per la validazione di nuove terapie in campo oncologico	Coordinator	50.000,00	https://infobandi.csvnet.it/contributiannuali-banca-ditalia-primascadenza-2019/



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
LILT, Investigator Grant 2019	IDI-IRCCS	2020-2021	BDNF/TrkB axis as a source for squamous cell carcinoma prognostic biomarkers and therapeutic targets	Coordinator	45.000,00	https://www.lilt.it/trasparenza/sovvenzioni-contributi-sussidi-vantaggi-economici/criteri-emodalita/bando-5-x-1000-anno-2019
Italian Ministry of Health; RF-2016-02362541	IDI-IRCCS	2019 - 2024	Investigation of metabolic and genomic profiles predictive of nicotinamide efficacy in squamous-cell carcinoma prevention	Coordinator	138.878,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/menuContenutoRicercaSanitaria.jsp?lingua=italiano&area=Ricerca%20sanitaria&menu=finalizzata
Italian Ministry of Health; RF-IDI-2008-1224652	IDI-IRCCS	2011 - 2014	In vitro reconstituted fully functional skin equivalents based on epidermal and mesenchymal stem cells for autotransplantation to patients with deep nonhealing skin defects: from the bench to bedside	Coordinator	124.968,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/menuContenutoRicercaSanitaria.jsp?lingua=italiano&area=Ricerca%20sanitaria&menu=finalizzata
FIRB-MIUR program (RBIP06LCA9-002)	IDI-IRCCS	2007-2010	Identificazione di antitumorali innovativi: dalla genomica alla terapia	Collaborator	30.000,00	https://firb.miur.it/
European Project FP6-512102	IDI-IRCCS	2005 - 2008	Gene transfer in Skin Equivalents and Stem Cells: Novel Strategies for Chronic Ulcer Repair and Tissue Regeneration.	Collaborator	314.580,00	https://ec.europa.eu/eurostat/cros/content/fp6-projects_en



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Fortunato
First Name: Francesca

Last name at birth:
Gender: F

Title: Research collaborator, responsible UO2

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 04/06/1979

Place of Birth: Lucera

Official H index (Scopus or Web of Science): 23.0

Scopus Author Id:26031996500

ORCID ID:0000-0003-0665-5385

RESEARCH ID:S-1322-2018

Contact address

Current organisation name: Policlinico Foggia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Epidemiology and dermatology

Street: Viale degli Aviatori 2

Postcode / Cedex: 71121

Town: Foggia

Phone:+393485990977

Phone 2: +39 0881588032

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Faculty of Medicine, University of Foggia, Italy	PhD	Clinical and Experimental Immunorheumatology and Oncology, Bioethics and Tumor Epidemiology (XXVI cycle)	2011	2014
University of Bari, Bari, Italy	Specialization / Specializzazione	Hygiene	2006	2009
University of Foggia, Foggia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1999	2006

Personal Statement:

As I have implemented cancer screening and prevention programs and will apply epidemiological and biostatistical methodology to the project, and I will directly coordinated Task3.3 activities.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Foggia	Department of Medical and Surgical Sciences	Foggia, Italy	Associate professor of Hygiene	2021	0
Polidinicco Foggia	Department of Hygiene	Foggia, Italy	Medical Doctor	2019	2019
University of Foggia	Department of Medical and Surgical Sciences	Foggia, Italy	Fixed Term Researcher (type A) in Hygiene	2018	2021
University of Foggia	Department of Medical and Surgical Sciences	Foggia, Italy	MD, Fixed Term Researcher (type B) of Hygiene	2014	2018
University of Foggia	Department of Medical and Occupational Science	Foggia, Italy	Research contract	2010	2011

Other awards and honors

-

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Funded by Apulia Region	Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia	2021-today	Monitoraggio delle terapie e loro effetti avversi nella Polineuroterapia Infiammatoria Demielinizzante in Regione Puglia: un approccio innovativo in una malattia rara	Coordinator	75.000,00	-
Funded by Ministry of Health - CCM Program 2020	Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia	2020-today	Sistemi innovativi per l'identificazione precoce di focolai COVID-19 in ambito scolastico in Italia	Collaborator	152.000,00	-
Funded by Ministry of Health - CCM Program 2021	Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia	2021-today	Rafforzamento delle reti per la prevenzione delle malattie prevenibili da vaccino e la promozione delle vaccinazioni a seguito dell'emergenza pandemica COVID-19	Collaborator	100.000,00	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (ID)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Scielzo

First Name: Cristina

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research collaborator, responsible UO3

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 19/03/1975

Place of Birth: Genova

Official H index (Scopus or Web of Science): 28.0

Scopus Author Id:6507083310

ORCID ID:0000-0001-7988-2824

RESEARCH ID:AAN-4258-2020

Contact address

Current organisation name: IRCCS, Ospedale San Raffaele

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Experimental oncology

Street: Via Olgettina 58

Postcode / Cedex: 20131

Town: Milano

Phone:+393393681094

Phone 2: 0226436487

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Milano	PhD	Physiology	2009	2012
Università Vita Salute San Raffaele	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biotechnology	2005	2007
Università degli studi di Genova	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnology	1997	2001

Personal Statement:

I made significant contributions to the study of relevant signaling pathways in Chronic lymphocytic leukemia (CLL), nowadays representing therapeutic targets in the clinical practice. I developed CLL pre-clinical models and established new methods to study B cell function using innovative co-culture systems and imaging techniques. Starting from 2016 I started my independent career on this topic and I established multidisciplinary collaboration in Italy and abroad. I pioneered new 3D in vitro models by establishing the first 3D Bioprinted long term culture for CLL primary cells and by optimizing dynamic growth in bioreactor in-vitro to predict patients' specific response to mobilizing agents. I will mainly be involved in the activities of Aim3.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS San Raffaele Scientific Institute	Division of Experimental Oncology/Malignant B cell biology and 3D modelling Unit	Milan, Italy	Group Leader	2020	0
IRCCS San Raffaele Scientific Institute	Division of Experimental Oncology/B cell neoplasia Unit (Head Prof. Ghia)	Milan, Italy	Project Leader	2016	2019
IRCCS San Raffaele Scientific Institute	Division of Experimental Oncology/ Lymphoid Malignancies Unit (Head Prof. Caligaris-Cappio)	Milan, Italy	Post doc	2012	2015
Fundación Centrom Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III	Microscopy Unit (Head Dr. Caiolfa)	Madrid, Spain	Visiting Scientist	2011	2011
Dana Farber Cancer Institute	Department of Medical Oncology (Dr. Angelo Cardoso)	Boston , USA	Visiting fellow	2003	2003

Other awards and honors

2010 - 2011 Two years Research Fellowship from European Hematology Association (EHA), the amount of 72,000 Euro for salary and supplies 2007 - Award for scientific merits at the 4th International Leukocyte Signal Transduction Workshop: Clinical implications of signaling pathways, Rhodes, Greece. 2004 - 2006 Three years fellowship for salary from Italian Foundation for Cancer Research (FIRC).

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
ARDF	Università Vita-Salute San Raffaele	2023	Exploiting 3D Bioprinting and dynamic growth in bioreactors to recapitulate leukemia cell dissemination ex-vivo	Coordinator	40.000,00	https://ardfonline.org/
EHA	Università Vita-Salute San Raffaele	2021-2024	Implementing a 3D Multiorgan System In-vitro to Identify Molecular Mechanisms Leading to Resistance to Therapy in CLL	Coordinator	180.000,00	https://ehaweb.org/research/grants/
AIRC	Università Vita-Salute San Raffaele	2018-2023	Targeting bio-mechanical cues that sustain CLL progression in the tumor microenvironment	Collaborator	575.000,00	https://www.airc.it/



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Leukemia ARF	IRCCS San Raffaele Scientific Institute	2018-2019	Decipher the dynamic expression of targetable signalling pathways in Chronic Lymphocytic Leukaemia tissues by exploiting new 3D models	Collaborator	100.000,00	https://leukemiarf.org/research/
ROCHE	IRCCS San Raffaele Scientific Institute	2017-2018	Prototyping a bench-top 3D bio-printer	Coordinator	100.000,00	https://www.rocheperiaricerca.it/
AIRC	Fondazione centro San Raffaele	2016-2019	Unravelling HS1 mediated cytoskeletal activities in CLL cells and co-evolving microenvironment	Coordinator	215.000,00	https://www.airc.it/
AIRC	Fondazione centro San Raffaele	2016-2018	Harnessing tumour cell/microenvironment cross talk to treat mature B-cell tumours	Collaborator	180.000,00	https://www.airc.it/



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: ALFIERI
First Name: MARIAEVELINA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Research collaborator, responsabile UO4

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 13/09/1980

Place of Birth: San Giuseppe Vesuviano

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

Scopus Author Id:35081626000

ORCID ID:0000-0002-9594-1342

RESEARCH ID:AHD-9985-2022

Contact address

Current organisation name: Ospedale Santobono - A.O.R.N.
Santobono-Pausilipon

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Oncology

Street: via Posillipo

Postcode / Cedex: 80122

Town: Napoli

Phone:+393285528221

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Salerno	PhD	Biology. Title of Thesis: Transcriptional regulation of biosynthetic genes of the plant MEP-pathway to boost the metabolic flux towards bioactive diterpenes	2012	2015
University of Naples Federico II	Specialization / Specializzazione	Genetics. Title of Thesis: "Functional studies indicate a role in cell cycle progression and DNA repair mechanisms for the protein involved in the pathogenesis of Oro-Facio-Digital syndrome type I"	2005	2010
University of Naples Federico II	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biology. Title of Thesis: Competition between two basic helix-loop-helix transcription factors, MITF and HES1 in the regulation of ocular albinism type 1 gene expression.	1998	2005

Personal Statement:

I currently hold the position of Director Biologist at the Clinical Pathology of the Pausilipon Hospital and I am the responsible for the Clinical Biochemistry section.

During my previous professional experience in the Scientific Research sector, I have developed interdisciplinary skills in the field of Genetics, Genomics, Cellular and Molecular Biology. In the last years I focused my attention on post-transcriptional



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

regulation miRNA-mediated in leukemia and on therapeutic effect of medicinal plant extracellular vesicles on tumor cell models. I have gained a great experience with cultures of primary cells to study molecular basis of human diseases. In this project, I will collaborate in Aim 1 and 3.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
A.O.R.N. Santobono-Pausilipon	Clinical Pathology	Naples	DIRIGENTE BIOLOGO	2020	0
University of Salerno	Dept of Pharmacy	Fisciano	Research Grant	2019	2020
University of Salerno	Dept of Chemistry and Biology	Fisciano	Research Grant	2016	2019
University of Salerno	Dept of Pharmacy	Fisciano	phD student	2012	2015
TIGEM (telethon institute of Genetics and Medicine)	Brunella Franco's group	Naples	Fellow	2006	2011

Other awards and honors

-

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: FALCONE

First Name: ROSA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research collaborator under 40, UO1

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 04/12/1987

Place of Birth: San Giovanni Rotondo

Official H index (Scopus or Web of Science): 16.0

Scopus Author Id:57201632725

ORCID ID:0000-0001-9679-4711

RESEARCH ID:GQB-2694-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Anatomic pathology and dermatology

Street: Via Monti di Creta 104

Postcode / Cedex: 00167

Town: Roma

Phone:+393339180263

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Sapienza University of Rome, Rome, Italy	PhD	Innovative Biomedical Technologies in Clinical Medicine	2017	2021
Sapienza University of Rome, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Oncology	2013	2018
Sapienza University of Rome, Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2006	2012

Personal Statement:

I am a medical oncologist. For 10 years I have been working in clinical and research setting in oncology. I have experience in clinical trials, both early and more advanced phases of drug development. I worked, for research project, with people with several expertise (biologists, engineers, biotechnologists, other physicians, physicists, mathematicians). I will be involved in clinical activities of the project aimed at achieving the goals of Aim1 and 2

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IDI - Istituto Dermopatico dell'Immacolata	Oncology	Rome	Oncologist	2023	0
Polidinico Universitario Agostino Gemelli	Oncology - Phase 1 Unit	Rome	Oncologist	2021	2023
ASL ROMA 2	Epidemiological Department	Rome	Physician	2020	2021

Other awards and honors

OCTOBER 2019: WOMEN ADVANCING THYROID RESEARCH AWARD, 89TH - ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Sapienza University of Rome	Sapienza University of Rome	2018	Predizione di risposta al vemurafenib nei tumori BRAF V600E mutati attraverso un approccio di network	Coordinator	1.500,00	-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: CICCARESE

First Name: GIULIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research collaborator under 40, UO2

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 28/03/1985

Place of Birth: Copertino

Official H index (Scopus or Web of Science): 17.0

Scopus Author Id:56226484100

ORCID ID:0000-0001-8363-0195

RESEARCH ID:HLJ-7223-2023

Contact address

Current organisation name: Policlinico Foggia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Epidemiology and dermatology

Street: Viale Luigi Pinto 1

Postcode / Cedex: 71122

Town: Foggia

Phone:+393208111421

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genoa	PhD	Translational Medicine in Oncology and Hematology	2016	2019
University of Genoa	Specialization / Specializzazione	Dermatology	2011	2016
University of Genoa	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	2004	2010

Personal Statement:

I am a dermatologist and I will be involved in clinical activities of the project aimed at achieving the goals of Aim1 and 2

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Foggia, Italy	Section of Dermatology	Foggia, Italy	Assistant Professor of Dermatology and Venereology	2022	0
Ospedale Policlinico San Martino	Section of Dermatology	Genoa, Italy	Medical Director (Dermatologist)	2019	2022

Other awards and honors

Winner of the 2nd prize "SkinnovationAward" (Novartis) for the creation of the 2nd best research work; Winner of the award



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

named Prof. Chimenti for the best paper presented at the XVII national congress Association of Dermatologists of MagnaGrecia, 5-7 October 2017, Brindisi; Winner of the 2nd prize as 2nd best poster at the XXIII national congress of the Italian Melanoma Intergroup, 5-7 November 2017, Milan, Italy; Winner of a research project funding from the University Research Projects Fund

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

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

Last Name: TOTARO

First Name: MARIA

Last name at birth: Maria

Gender: F

Title: epidemiologic studies

Country of residence: ITALY

Nationality: Italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 23/10/1997

Place of Birth: San Giovanni Rotondo

Official H index (Scopus or Web of Science): 0.0

Scopus Author Id:-

ORCID ID:0009-0008-3365-3485

RESEARCH ID:IAR-9491-2023

Contact address

Current organisation name: Policlinico Foggia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Epidemiology and dermatology

Street: Non disponibile

Postcode / Cedex: 71121

Town: Foggia

Phone:+393493326171

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pavia, Pavia, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology	2020	2023
Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biology	2016	2020

Personal Statement:

I am freshly graduated. I will support activities of the project working in concert with Prof. Fortunato and Dr. Ciccarese (UO2)

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Pavia	Pharmacology and Toxicology Lab.	Pavia, Italy	Undergraduate student	2021	2023

Other awards and honors

-

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 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

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

Last Name: Santarcangelo

First Name: Cristina

Last name at birth:

Gender: F

Title: in vitro models

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 24/07/1991

Place of Birth: Bari

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

Scopus Author Id:57211599463

ORCID ID:0000-0003-0313-1949

RESEARCH ID:IAR-9689-2023

Contact address

Current organisation name: Ospedale Santobono - A.O.R.N.
Santobono-Pausilipon

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Oncology

Street: Via Principessa Mafalda 43

Postcode / Cedex: 75015

Town: Pisticci

Phone:+393395853315

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples Federico II, Naples, Italy	PhD	In vitro models	2019	2023
University of Pavia, Pavia, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	scaffolds for regenerative medicine	2014	2017
University of Pavia, Pavia, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biology	2010	2014

Personal Statement:

As I have expertise in in vitro models, I will mainly contributed to experimental activities of Aim3 working in concert with Dr. Alfieri

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Naples Federico II, Naples, Italy	Chemistry Lab.	Naples, Italy	PhD Fellow	2019	2023
University of Pavia	Chemistry Lab.	Pavia, Italy	Fellow	2018	2018

Other awards and honors

-



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
FANIA LUCA	?Np63-Senataxin circuit controls keratinocyte differentiation by promoting the transcriptional termination of epidermal genes	Article	NOT_FOUND	119	2022	10.1073/pnas.2104718119	35235452	7	O
ALFIERI MARIAEVELINA	Plant hairy roots for the production of extracellular vesicles with antitumor bioactivity	Article	NOT_FOUND	5	2022	10.1038/s42003-022-03781-3	35987960	4	O
Santarcangelo Cristina	Gene transfer potential of outer membrane vesicles of gram-negative bacteria	Review	NOT_FOUND	22	2021	10.3390/ijms22115985	34205995	24	O
Scielzo Cristina	Three-dimensional co-culture model of chronic lymphocytic leukemia bone marrow microenvironment predicts patient-specific response to mobilizing agents	Article	2334-2344	106	2021	10.3324/haematol.2020.248112	32732361	14	L
Scielzo Cristina	3D Bioprinting Allows the Establishment of Long-Term 3D Culture Model for Chronic Lymphocytic Leukemia Cells	Article	NOT_FOUND	12	2021	10.3389/fimmu.2021.639572	34012434	14	L
FANIA LUCA	Cutaneous squamous cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches	Review	1-33	9	2021	10.3390/biomedicines9020171	NOT_FOUND	45	F
ALFIERI MARIAEVELINA	Plant-derived nano and microvesicles for human health and therapeutic potential in nanomedicine	Review	NOT_FOUND	13	2021	10.3390/pharmaceutics13040498	NOT_FOUND	25	F
Santarcangelo Cristina	Exploring the anticancer effects of standardized extracts of poplar-type propolis: In vitro cytotoxicity toward cancer and normal cell lines	Article	NOT_FOUND	141	2021	10.1016/j.biopha.2021.111895	34237595	13	O
Santarcangelo Cristina	Improvement of oxidative stress and mitochondrial dysfunction by ?-caryophyllene: A focus on the nervous system	Review	NOT_FOUND	10	2021	10.3390/antiox10040546	NOT_FOUND	15	O
FANIA LUCA	Basal cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches	Review	1-38	8	2020	10.3390/biomedicines810449	NOT_FOUND	44	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Scielzo Cristina	Modeling the Leukemia Microenvironment In Vitro	Review	NOT_FO UND	10	2020	10.3389/fonc.2020.607608	NOT_FOUND	16	F
FANIA LUCA	Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown	Article	e778- e779	34	2020	10.1111/jdv.16874	32780876	48	O
ALFIERI MARIAEVELINA	Grapefruit-Derived Micro and Nanovesicles Show Distinct Metabolome Profiles and Anticancer Activities in the A375 Human Melanoma Cell Line	Article	NOT_FO UND	9	2020	10.3390/cells9122722	33371199	36	O
ALFIERI MARIAEVELINA	The centrosomal/basal body protein OFD1 is required for microtubule organization and cell cycle progression	Article	NOT_FO UND	64	2020	10.1016/j.tice.2020.101369	32473706	13	F
CICCARESE GIULIA	Clinical, pathological and dermoscopic phenotype of MITF p.E318K carrier cutaneous melanoma patients	Article	NOT_FO UND	18	2020	10.1186/s12967-020-02253-8	32054529	14	F
FALCONE ROSA	Cancer Care During COVID-19 Era: The Quality of Life of Patients With Thyroid Malignancies	Article	NOT_FO UND	10	2020	10.3389/fonc.2020.01128	NOT_FOUND	31	F
Santarcangelo Cristina	Metabolic profiling, in vitro bioaccessibility and in vivo bioavailability of a commercial bioactive Epilobium angustifolium L. extract	Article	NOT_FO UND	131	2020	10.1016/j.biopha.2020.110670	32896677	20	O
Santarcangelo Cristina	Gastrointestinal disorders and metabolic syndrome: Dysbiosis as a key link and common bioactive dietary components useful for their treatment	Article	1-26	21	2020	10.3390/ijms21144929	32668581	21	O
Fortunato Francesca	Is repeat transurethral resection always needed in high-grade T1 bladder cancer?	Article	-	9	2019	10.3389/fonc.2019.00465	31214506	19	O
Fortunato Francesca	The impact of age on intravesical instillation of Bacille Calmette-Guerin treatment in patients with high-grade T1 bladder cancer	Article	e16223	98	2019	10.1097/MD.00000000000016223	31374003	6	O
FANIA LUCA	Role of nicotinamide in genomic stability and skin cancer chemoprevention	Review	NOT_FO UND	20	2019	10.3390/ijms20235946	31779194	34	F
DELLAMBRA ELENA	Cockayne Syndrome Type A Protein Protects Primary Human Keratinocytes from Senescence	Article	38-50	139	2019	10.1016/j.jid.2018.06.181	30009828	13	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
CICCARESE GIULIA	CDKN2A germline mutations are not associated with poor survival in an Italian cohort of melanoma patients	Article	1263-1271	80	2019	10.1016/j.jaad.2018.07.060	30274933	12	O
FALCONE ROSA	BRAF ^{v600E} - mutant cancers display a variety of networks by SWIM analysis: prediction of vemurafenib clinical response	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2019	10.1007/s12020-019-01890-4	30850937	28	F
FALCONE ROSA	Lack of association between obesity and aggressiveness of differentiated thyroid cancer	Article	85-90	42	2019	10.1007/s40618-018-0889-x	29667113	33	O
Fortunato Francesca	Development and internal validation of novel nomograms based on benign prostatic obstruction-related parameters to predict the risk of prostate cancer at first prostate biopsy	Article	NOT_FOUND	8	2018	10.3389/fonc.2018.00438	NOT_FOUND	36	O
Fortunato Francesca	Altered expression of HER-2 and the mismatch repair genes MLH1 and MSH2 predicts the outcome of T1 high-grade bladder cancer	Article	637-644	144	2018	10.1007/s00432-018-2593-9	29362915	36	O
DELLAMBRA ELENA	Epigenetic regulation of skin cells in natural aging and premature aging diseases	Review	NOT_FOUND	7	2018	10.3390/cells7120268	NOT_FOUND	60	L
DELLAMBRA ELENA	MIR-200a Modulates the Expression of the DNA Repair Protein OGG1 Playing a Role in Aging of Primary Human Keratinocytes	Article	NOT_FOUND	2018	2018	10.1155/2018/9147326	29765508	21	L
ALFIERI MARIAEVELINA	Coactivation of MEP-biosynthetic genes and accumulation of abietane diterpenes in Salvia sclarea by heterologous expression of WRKY and MYC2 transcription factors	Article	NOT_FOUND	8	2018	10.1038/s41598-018-29389-4	30030474	25	F
CICCARESE GIULIA	Human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) in keratinizing versus non-keratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx	Article	NOT_FOUND	13	2018	10.1186/s13027-018-0205-6	NOT_FOUND	32	O
DELLAMBRA ELENA	The role of p16 ^{ink4a} pathway in human epidermal stem cell self-renewal, aging and cancer	Review	NOT_FOUND	18	2017	10.3390/ijms18071591	28737694	37	L
CICCARESE GIULIA	Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: A case-control study	Article	382-385	27	2017	10.1684/ejd.2017.3025	28468736	49	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Scielzo Cristina	Targeting Macrophages Sensitizes Chronic Lymphocytic Leukemia to Apoptosis and Inhibits Disease Progression	Article	1748-1760	14	2016	10.1016/j.celrep.2016.01.042	26876171	79	O
Fortunato Francesca	Incidence of type 1 diabetes among children and adolescents in Italy between 2009 and 2013: The role of a regional childhood diabetes registry	Article	NOT_FO UND	2016	2016	10.1155/2016/7239692	27092312	18	F
DELLAMBRA ELENA	The role of oncogenic Ras in human skin tumorigenesis depends on the clonogenic potential of the founding keratinocytes	Article	1003-1017	129	2016	10.1242/jcs.176842	26795563	14	L
FALCONE ROSA	High-doses of proton pump inhibitors in refractory gastro-intestinal cancer: A case series and the state of art	Article	1503-1505	48	2016	10.1016/j.dld.2016.08.126	27651344	36	F
CICcarese GIULIA	A retrospective study of cutaneous drug reactions in an outpatient population	Article	739-743	37	2015	10.1007/s11096-015-0134-z	26050251	12	O
FALCONE ROSA	Continuous, low-dose capecitabine for patients with recurrent colorectal cancer	Article	NOT_FO UND	32	2015	10.1007/s12032-015-0496-z	25638466	21	O
Scielzo Cristina	How the microenvironment wires the natural history of chronic lymphocytic leukemia	Review	43-48	24	2014	10.1016/j.semcancer.2013.06.010	23831274	68	L

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	No
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU


Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

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

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

4 - Call-specific questions

Eligibility	
I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria.	<input checked="" type="checkbox"/>
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	<input checked="" type="checkbox"/>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

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.	<input checked="" type="checkbox"/>
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?	<input checked="" type="checkbox"/>
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?	<input checked="" type="checkbox"/>
The Ministry of Health occasionally could contact 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?	<input checked="" type="checkbox"/>
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

5 – Description Project

Summary description

Personalized oncological therapies need the availability of patient tumor μ replicas μ on which setting up surgical procedures as well as screening pharmacological drugs. Innovative 3D bioprinting techniques can produce reliable replicas maintaining the correct tumor/microenvironment relationship, but the technology is at its beginnings and further investigations are required for its translation into the current clinical practice.

Here, we intend to create and validate 3D bioprinted models to be used as therapeutic tools for precision oncology, filling the technological gap between basic research and clinical application. By 3D bioprinting we μ ll generate: 1) non melanocytic skin cancer (NMSC) replica on which setting up a Mohs-related surgical procedure; 2) tumor models of NMSCs, chronic lymphocytic leukemia (CLL), and B-cell acute lymphoid leukemia (B-ALL), using autologous patient cells on which to screen the most effective and personalized pharmacological treatment.

Background / State of the art and Preliminary data (if available)

Personalized oncology represents an important therapeutic innovation. To choose for each patient the appropriate therapeutic strategy, either surgical or pharmacological, availability of accurate patient tumor "replica" is needed. Special attention should be given to the exact reproduction of tissue complexity and spatial relationship between tumor cells and the normal tumor microenvironment (TME) that represents a hallmark of cancer, influencing tumor recurrence, patient prognosis, and response to therapies. 3D bioprinting is an emerging technology that enables the generation of a tissue, starting from radiological imaging, and using either synthetic substances or cells embedded in biological matrices. 3D bioprinting models will help the surgeons in deciding the most appropriate technique for tumor therapeutic removal, and

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (ID)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

tumor tissue replica made of patient autologous cells will permit in vitro pre-selection of drugs without directly exposing patients to drug-related toxicities, particularly important in pediatric oncology. 3D bioprinting promises to overcome the limits of conventional 2D imaging and 3D virtual models used in surgery procedures as well as of common 2D or 3D culture systems in which the spatial localization of the tumor within the TME is not simply obtained. Application of 3D bioprinting in tumor therapy is at its beginnings and further investigations are required before 3D bioprinted models can be effectively translated into the routine clinical practice.

Description and distribution of activities of each operating unit

To accomplish the project, we gather complementary UOs comprising clinicians, pathologists, statisticians, and cell biologists. In UO1, S. Rahimi, L. Fania and R. Falcone will be involved in validation of 3D bioprinted models for surgery application. They will also participate in patient cell collection. E. Dellambra has long-lasting experience in skin cell cultures and 3D organotypic models. She will take care of 3D bioprinting of NMSC replicas. UO1 already has a collection of NMSC patient-derived cells. UO1 Tasks: 1.1-1.2-1.3-2.1-2.2-2.3.

In UO2, F. Fortunato has implemented cancer screening and prevention programs and will apply epidemiological and biostatistical methodology to the project. G. Ciccarese will participate in NMSC specimen collection. UO2 Tasks: 1.3-2.1-3.3.

In UO3, C. Scielzo has developed CLL pre-clinical models and established new methods to study B cell functions using innovative co-culture systems and imaging techniques. She established the first 3D bioprinted long-term culture for CLL cells and optimized dynamic growth in bioreactors to predict patient response to target therapies. UO3 Tasks: 3.1-3.2-3.3.

In UO4, M. Alfieri studies pathogenetic mechanisms of AL and B-ALL in pediatric patients. UO4 already has expertise in 3D printed anatomic model realization and will take advantage of UO3 expertise to establish 3D bioprinting autologous B-ALL models. UO4 has a collection of umbilical cord blood samples for CD5+ B cell isolation. UO4 Tasks: 1.1-3.1-3.2.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Specific aim 1: 3D bioprinted tumor replicas for therapeutic surgery

RATIONALE AND PRELIMINARY RESULTS

Non-melanoma skin cancers (NMSCs) represent about 1/3 of all malignancies diagnosed worldwide yearly and their incidence is constantly increasing (3-8% annually), mainly due to population aging and cumulative sun exposure. A consistent part of NMSCs, both squamous cell carcinoma (SCC) and basal cell carcinoma (BCC), are localized at high-risk sites, such as the head and neck region, where surgical removal of the tumor tissue with adequate margins may provoke serious damage in term of functionality and aesthetic integrity. At present, Mohs micrographic surgery (MMS) is the gold standard technique for the treatment of NMSCs located in high-risk zones. Compared to classical surgery, MMS allows a safer clinical-pathological management of the patient, a precise microscopic control of the neoplasm margins, more conservation of normal tissue, and reduction of relapse rate (2%-3% with respect to 25% of the classical surgery). However, MMS is a laborious, time consuming technique, and needs highly trained personnel to carry it out. 3D bioprinting is more effective than conventional 2D imaging or 3D virtual models in assisting surgery procedures. Creating a 3D bioprinted tumor model starts from high quality patient images, obtained through 3D sonography that offers a wide knowledge of the spatial characteristic of the tumor and of the relationship between tumor and adjacent tissue. At present, 3D sonography is used in obstetrics, gastro-intestinal, and cardiovascular apparatus, but not in skin neoplastic pathology. Thus, establishment of pre-surgery 3D models of NMSCs by 3D sonography and 3D bioprinting will better guide the surgeon in the removal of the lesion with adequate margins but sparing normal tissue. UO1 has already obtained a prototype (Figure 1). UO4 has an active facility for 3D bioprinting of anatomical parts and models.

OBJECTIVE: Aim 1 is the achievement and validation of pre-surgery 3D models of patient NMSCs to perform a safer, personalized, and more precise surgical therapeutic procedure.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

Aim 1 will be achieved through three tasks:

Task 1.1: Establishment of pre-surgery models of patient NMSCs by 3D sonography and 3D bioprinting (UO1, UO4).

Task 1.2: Validation of pre-surgery 3D models for faithfulness to in vivo tumor features in terms of spatial relationship between the tumor and adjacent normal tissue (UO1).

Task 1.3: Comparison of pre-surgery 3D models with histopathological tumor features (UO1, UO2).

Specific aim 2

Specific aim 2: 3D bioprinted NMSC replicas for personalized therapy

RATIONALE AND PRELIMINARY RESULTS

Although NMSCs are mostly cured with resection or radiotherapy, they display a predisposition to give more aggressive recurrences resulting in an augmented social and economic burden for the National Health Service. NMSC subsets which result "difficult-to-treat" can progress to locally advanced or metastatic disease and require systemic treatment such as targeted therapies based on epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in SCCs, or Hedgehog inhibitors in BCCs. However, these drugs are associated with resistance and toxicity, limiting their long-term use. Notably, NMSCs respond to immunotherapy with checkpoint inhibitors and anti-PD-1 antibodies are now the standard of care for locally advanced and metastatic SCC. PD-1 blockade is also approved as a second line of treatment for patients with advanced BCC who are resistant or intolerant to Hedgehog inhibitors.

UO1 has a long-lasting experience in isolation and cultivation of primary keratinocytes and fibroblasts from skin biopsies and in generation of 3D organotypic skin models. Recently, UO1 standardized a 3D organotypic model containing SCC cells and cancer-associated fibroblasts (CAFs), isolated from patient specimens. UO1 demonstrated that SCC cells were able to invade the matrix in the presence of CAFs, resembling SCC behavior in vivo. However, these 3D organotypic cultures do not allow to mimic the interaction between tumor, its TME, and normal tissue. Instead, 3D bioprinting permits the simultaneous and highly specific deposition of multiple cell types in complex tissue architectures. Up to now, UO1 generated 3D bioprinted skin and SCC models that resemble tissues in vivo (Figure 2) but improvement are needed to: 1) time optimization to obtain 3D bioprinted replica from patient cells for drug tests; 2) identification of ideal bioinks with good mechanical stability for epidermal stratification and differentiation, supporting adhesion, and promoting migration, proliferation, and invasion of tumor cells for generation of models containing both tumor and healthy skin; 3) addition of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) to the TME component to obtain a more reliable replica.

OBJECTIVE: Aim 2 is the establishment and validation of 3D NMSC models as innovative therapeutic tools for precision oncology.

Aim 2 will be attained by three tasks:

Task 2.1: Isolation of normal keratinocytes, normal fibroblasts, CAF, NMSC cells and PBMC from the same patient to obtain autologous cell collections (UO1, UO2).

Task 2.2: Establishment and characterization of 3D NMSC models (UO1).

Task 2.3: Validation of 3D NMSC models as drug screening tools for personalized therapeutic protocols (UO1).

Specific aim 3

Specific aim 3: 3D bioprinted CLL and B-ALL tumor replicas for personalized therapy

RATIONALE AND PRELIMINARY RESULTS

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) affects about 5 out of 100,000 people each year and remains incurable. The disease is characterized by the expansion of mature B lymphocytes that recirculate between peripheral blood, bone marrow, and secondary lymphoid organs. CLL pathophysiology involves the combination of intrinsic genetic defects and

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

microenvironmental stimuli, especially in the lymph nodes, where the so-called proliferation centers act as disease reservoirs. Patients have access to multiple therapeutic options including target therapies (BTK inhibitors, BCL2 inhibitors), but identification of the right treatment is complex due to high tumor heterogeneity. Conventional 2D culture models are not appropriate for drug screening because lack spatial and complex microenvironmental organization while patients-derived xenografts lack the human environment and are not reproducible. UO3 generated 3D bioprinted scaffolds of primary CLL cells and lymphoid microenvironment coupled with dynamic growth in bioreactor to overcome the limits of previous tumor models (Figure 3A).

Incidence of skin cancers in patients with CLL is significantly elevated compared to age- and sex- matched controls. However, little is known about the characteristics of CLL patients who develop skin cancer and the possible role of current therapies in inducing skin tumorigenesis.

Pediatric cancer is a leading cause of death in children and adolescents accounting for more than 132,000 deaths in 2019. The most common categories of childhood cancers are acute leukemias with B-cell acute lymphoid leukemia (B-ALL) representing the most frequent form, encompassing for about 80% of newly diagnosed cases each year. Evaluation of the correct tumor margin for surgical therapeutic procedures will benefit from a 3D bioprinted tumor replicas. Moreover, establishment of 3D bioprinted autologous tumor models will permit pharmacological testing in vitro, sparing drug-related toxicity to the pediatric patient, and understanding the causes of pharmacological resistance (Figure 3B).

OBJECTIVE: Aim 3 is the establishment and validation of 3D CLL and B-ALL models as innovative tools for personalized therapy. Aim 3 also comprises an epidemiological study that will evaluate NMSC occurrence in CLL patients.

Aim 3 will be completed with three tasks:

Task 3.1: Establishment of a 3D bioprinted platform for functional in vitro studies in a lymphoid-like microenvironment for CLL and B-ALL (UO3, UO4).

Task 3.2: Validation for response to target therapies of the 3D bioprinted platform (UO3, UO4).

Task 3.3: Meta-analysis of the occurrence of NMSC in CLL patients (UO2, UO3).

Experimental design aim 1

Task 1.1: Establishment of pre-surgery models of patient NMSCs by 3D sonography and 3D bioprinting.

Patients with histological diagnosis of BCC and SCC will undergo to 3D ultrasonography with Fujifilm VisualSonics Vevo that works in ultrahigh frequency linear array broadband (UHF, up to 70 MHz). This device can reach 30mm in depth with a resolution up to 30 μ m. Therefore, it can identify the difference in density between the neoplasm and adjacent unremarkable tissue. The 2D ultrasound image is transformed in a 3D image by a specific workstation (Piur Imaging tUS Infinity) that applies artificial intelligence (AI)-based image reconstruction algorithms to generate tomographic ultrasound volumes. Specific tools allow extraction and visualization of diagnostic information from the scan. For instance, they separate the neoplasm from the normal adjacent tissue, calculate tumor dimensions and volume, provide important diagnostic information such as presence of cystic spaces, irregularity, and ramifications of tumor margins. The image will be elaborated on three axis and visualized on a laptop. Contrasting colors will be used to underline the separation between neoplasia and healthy tissue. Thus, the image will be sent to IT, iSpherea srl, and transformed to 3D bioprinter language. The colors, the degree of transparency of materials and the metric scale will be chosen. The model will be printed using sterilizable photopolymer resins. Based on its active facility for 3D bioprinting of anatomical parts and on availability of several tissue models, UO4 will support UO1 activities.

Task 1.2: Validation of pre-surgery 3D models for faithfulness to in vivo tumor features.

To evaluate whether the pre-surgical 3D NMSC printed models and the subsequent surgery are a valid alternative to MMS technique, 50 patients will be enrolled in a pilot prospective study. Inclusion criteria will be age >18 years, histologically confirmed diagnosis of primary skin BCC or SCC, maximum tumor diameter between >5mm to <20mm. Patients with metastatic epithelial neoplasms or melanoma will be excluded. Ten days before surgery, 3D ultrasonography will be

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

performed on patients and images will be sent to IT, iSpherea srl, for printing the personalized models. 3D bioprints will be performed in 1:1 scale and 1:10 scale to visualize tumor details and its borders. 3D model orientation will be established with respect to the fixed referral points on the skin surface of the patient. This will enable the surgeon to orientate the 3D model with respect to the surgery field. During surgery, the surgeon will compare the 3D model with in vivo lesion and will be able to remove the neoplasm with clean margins and minimum sacrifice of the adjacent normal tissue.

Task 1.3: Comparison of pre-surgery 3D models with histopathological tumor features.

The reconstructed 3D models will be compared with the macroscopic photograph of the tumor once removed and with the definitive histological examination. In particular, the dimensions of the tumor as well as its relationship with adjacent normal tissue (lateral margins) and with the soft tissue underlying the tumor (deep margin) will be compared with the 3D model. Sections obtained from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue will be stained with hematoxylin and eosin and examined under a standard optic microscope. Specific marker will be analyzed by immunohistochemistry. The histotype of the lesion, thickness, distance from margins, presence of peri-neural space invasion and/or lymph vascular invasion will be evaluated. UO1 and UO2 will collaborate to this task.

Experimental design aim 2

Task 2.1- Isolation of normal keratinocytes, normal fibroblasts, CAF, NMSC cells and PBMCs from the same patient to obtain autologous cell collections.

A collection of nitrogen-frozen primary human keratinocytes and fibroblasts (n=150) from healthy skin, tumor keratinocytes (n=6) and CAFs (n=10) from NMSC, is already available at UO1 (Ethic Committee n. 552/2 - 30/11/2021). Patients with NMSC will be recruited by UO1 and UO2 and skin cells will be isolated from patient resected tumors as previously described (1-3). They will be sub-cultivated to generate stocks of nitrogen-frozen samples. Isolated cells will be characterized in term of clonogenicity, proliferation, migration, and invasiveness. PBMCs will be isolated from patient blood samples by Ficoll density-gradient centrifugation. T-cells will be isolated by using Pan T-cells isolation Kit (Miltenyi Biotec) and amplified by using phytohemagglutinin P and interleukin-2, as previously described (4).

Task 2.2 - Establishment and characterization of 3D NMSC models.

UO1 generated a 3D-bioprinted skin model with primary fibroblast embedded in gelatin methacrylate (GelMA)-based hydrogels by using an extrusion-based bioprinter (CELLINK BIOXTM). Primary keratinocytes were deposited on top of dermal layer, cultured in submerged state for 7 days and then in air-liquid interface condition for additional 7 days to induce epidermal stratification. Likewise, a 3D-bioprinted SCC model was generated using CAFs embedded in Gelx Skin (CELLINK), and SCC cell lines deposited over the dermal layer. Both 3D-bioprinted models resembled in vivo tissues and our first-generation 3D organotypic models (Figure 2)(2, 5). Considering that tumors have higher stiffness compared to healthy tissue, several improvements are needed to reach a complex architecture composed of NMSC and healthy skin. This goal will be achieved through three subtasks.

Subtask 2.2.1 - Improvement of dermal layer.

We will improve the generation of the dermal layer incorporating other ECM components such as type I collagen or lyophilized decellularized derma in GelMa or in a similar matrix. Primary fibroblasts and CAFs will be embedded into the composite matrices. As the 3D bioprinter allows to deposit two-layers of dermis with reticular and papillary geometry, different setting conditions will be used. The best strategy of stroma generation will be chosen based on histological and immunohistochemical evaluation.

Subtask 2.2.2 - Co-culture of healthy and tumor cells.

Homemade compartmentalized rings will be manufactured and placed on the top of the dermal layer to physically separate tumoral and normal keratinocytes at seeding time. Models will be cultured for 14 days to obtain tumor cells surrounded by full-differentiated skin. To easily recognize tumoral from normal cells, NMSC cells and CAFs will be stably transduced with

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

the green fluorescent protein gene and red fluorescent protein gene, respectively. Adequate tissue architecture will be evaluated by histological and immunofluorescent assays.

Subtask 2.2.3 - Addition of immune cells.

Experimental conditions under which T-cells are long-term maintained in the 3D models will be optimized. Histological evaluation of FFPE constructs will be performed. Characterization of TME composition will be analyzed by Mantra™ multifluorescence technology that provide spatial information of cell types within both tumor and TME.

Task 2.3 - Validation of 3D NMSC models as drug screening tools for personalized therapeutic protocols.

Keratinocytes and fibroblasts/CAFs will be treated with pharmacological compounds used for NMSC therapy: cetuximab, vismodegib, sonidegib, and cemiplimab. The sublethal dose of each drug will be identified using MTT assays. Autologous 3D NMSC bioprints will be generated, treated with each drug, and anti-tumor activity of the compounds will be evaluated in term of inhibition of proliferation, EMT, migration, and invasion.

Experimental design aim 3

Task 3.1: Establishment of a 3D bioprinted platform for functional in vitro studies in a lymphoid-like microenvironment for CLL and B-ALL.

3D bioprinting of primary CLL (n=10) (6;9) or B-ALL cells (n=10) (10) will be performed. Immortalized cell lines will be used to standardize the protocols (MEC1 cells for CLL and NALM1, NALM6 or SUP-B15 for B-ALL). For the microenvironment, human lymph node fibroblasts, high endothelial venules, immune stimuli (CpG, IL2) to mimic a LN environment for CLL, or mesenchymal stromal cells for B-ALL will be used. Then, dynamic culture of the scaffolds in a bioreactor under fluidic conditions will be done to evaluate the contribution of mechanical forces exerted by the flux (established by computational studies) and to generate a more suitable system for drug delivery. Specific read-outs such as viability, presence of proliferation centers, spatial distribution, or stiffness will be used to validate the platforms.

Task 3.2. Validation for response to target therapies of the 3D bioprinted platform.

Parallel drug testing in 2D and 3D bioprinted scaffolds on CLL or B-ALL cells alone and in the presence of the microenvironment will be done for 20 patient samples and CD5+ B cells (n=3) isolated from cord blood as healthy counterpart. For CLL, selected target therapies (11) namely Kinase BTK and BCL2 inhibitors alone and in combination at different concentrations for 24, 48 and 72h in static and dynamic condition will be used. For B-ALL, standard therapeutics (anthracycline, asparaginase, vincristine, and cortisone) will be tested alone or in combination at different concentrations for 24, 48 and 72h in static and dynamic condition. Response to drug will be evaluated in terms of compound penetration, proliferation, and viability and 2D vs 3D results will be compared. In this way, we will establish the role of the microenvironment in response to drugs and its predictive value as a preclinical model. In addition, putative new therapies will be tested and innovative methods for drug delivery, such as extracellular vesicles extracted from medicinal plants (12, 13) in which M. Alfieri (UO4) has expertise, will be set up. Phenotype of treatment resistant CLL or B-ALL cells will be evaluated by RnaSeq analysis. Patient clinical responses will be compared with in vitro results. For patients refractory to therapy, we will detect by RT-qPCR analysis candidate genes/pathways involved in the mechanism of resistance.

Task 3.3. Epidemiological studies of the occurrence of NMSC in CLL patients.

UO2 will be in charge for epidemiological studies to assess the incidence of NMSC in CLL patients. UO3 will measure the incidence of NMSC in patients with CLL for the entire duration of the project. Clinical and biological characteristic of CLL patients as well as therapeutic approaches will be correlated with NMSC development. A non-concurrent cohort study will be conducted by identifying retrospectively patients who had CLL and developed NMSC at any line of treatment. The study will be performed using UO3 database that includes patients with a diagnosis of CLL from 2000 to 2016. UO3 will also have access to clinical-biological information of 23.000 CLL patients within the project: "Other malignancies" of the European Research Initiative on CLL (ERIC) (www.ericll.org). Demographic and clinical information will be retrieved from medical

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

records. Variables considered will be age at diagnosis, gender, number of sites affected by secondary lesions, specific drug used and line of treatment, type of toxicity developed during therapy. Primary objective will be to evaluate the association between NMSC onset and the risk of death. Secondary objectives will be to evaluate the association between NMSC development and the best overall response. In parallel, UO1 will verify in IDI-IRCCS archives if any NMSC case is presented with a concomitant CLL.

Picture to support preliminary data

Graphical abstract and preliminary results.pdf

Hypothesis and significance

Tumor and TME heterogeneity both contribute to patient variable responses to standard therapies, either surgical or pharmacological. Thus, for the transition toward personalized medicine, improvement of testing models containing tumor cells, TME, and normal surrounding tissue is compelling. In fact, precision oncology strategies need the availability of patient tumor *¿replica¿* on which setting up surgical procedures as well as testing pharmacological therapies. 3D bioprinting techniques promise to produce these models, but the technology is at its beginnings and further investigations are required before they can be effectively translated into the current clinical practice. With this proposal, we intend to create and validate 3D bioprinted models to be used as innovative therapeutic tools for precision oncology.

The project aims at filling a technological gap in the oncologic field by using: 1) 3D bioprinting to create NMSC replica on which setting up effective and conservative surgical procedures and 2) 3D bioprinting to create tumor models of NMSCs, CLL, and B-ALL with autologous patient cells on which to screen pharmacological compounds. The 3D NMSC models for surgical use will allow to save time intraoperatively, resulting in a smoother, quicker, and safer operation. These models will represent prototypes for application in analogous surgery procedures for other tumors. The 3D bioprinted tumor models have a great potential for their use as platforms to study tumor biology as well as for anti-tumor drug screening. Future development of simple, time/cost-effective, and higher throughput platforms together with standardization protocols and bioink availability will facilitate progress towards a truly personalized cancer treatment.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

AIM1 and AIM2: The informed consent will be signed by patients (> 18 years) before the obtainment of skin and NMSC biopsies. Demographic and clinical data (age, gender, tumor history, co-morbidities, therapies) will be collected during clinical assessment. Data will be stored in a dedicated password-protected Excel database, and, in the respect of privacy laws, patients will be identified by an identification alphanumeric code. Only clinicians in charge of data collection will have the possibility to link patient personal data with the identification code. Experimental data on collected cells and 3D models will be recorded, organized, and saved in the appropriate digital format. All cell samples will be stored in nitrogen liquid for further experiments.

AIM3: In the case of biological samples from children affected by B-ALL (3-17 years) the informed consent will be signed by both parents and assent to the study by children/young adult. All disease and personal information will be recorded in the hospital clinical registry. For this study, we foresee to record in a password protected database (installed on a password-protected PC) the information regarding the age and sex of the participant as well as, molecular and immunological classification, risk stratification and laboratory parameters recorded at diagnosis and 1-year follow-up. All samples will be stored in the AORN-SP biobank for additional experimental purposes.

For the retrospective analysis, UO3 database will be used that includes patients with a diagnosis of CLL from 2000 to 2016 who developed another neoplasm and the database of 23.000 CLL patients within the project: "Other malignancies" of the European Research Initiative on CLL (ERIC) (www.ericll.org). Socio-Demographic and clinical information will be retrieved from medical records. The variables collected will be age at diagnosis, gender, number of sites affected by secondary

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

lesions, specific drug used and line of treatment, and type of toxicity developed during therapy.

Statistic plan

AIM1: Sample size calculation for the pilot explorative study is based on the purpose to demonstrate that the patient relapse rate would be <25%, by creating a 3D bioprinted pre-surgical tumor model. We considered that MMS, reduces the relapse rate to 2%-3% compared to 25% for classical surgery. Then, considering the assumptions presented above, a minimum of 42 evaluable subjects is required (type I error $\alpha=0.05$, power=0.8) to achieve a success rate of at least 90%. Assuming a dropout rate of 10%, a total of about 50 patients will be enrolled.

AIM2: Isolated tumor cells will be characterized in term of clonogenicity, proliferation, migration, and invasiveness. For clonogenicity, total colonies obtained following 14 days of culture will be expressed as a percentage of total seeded cells (number of colonies x 100/ number of cells seeded). For proliferation assay, all nuclei of 10 random fields (around 5000 nuclei) were counted and proliferating cell percentage was calculated as EdU-positive / Hoechst stained nuclei. For migration assay, cell-free area was measured by ImageJ software. The percentage of gap closure was calculated as $[1 - (\text{cell-free area } T / \text{cell-free area } T_0) * 100]$. For invasiveness, the Invasion Index (I.I) was assessed measuring specific area of FFPE sections of 3D models by ImageJ software. I.I was calculated as $1 - (\text{non-invading area} / \text{total area})$. Data obtained on tumor cells will be compared to those obtained on normal cells. Drug cytotoxicity will be evaluated by dose-response curve ($x = \text{drug concentration}$, $y = \text{growth inhibition}$) using MTT assay. By the fitted line ($y = ax + b$) in a plot $x-y$, IC50 will be estimated as $(0.5 - b) / a$. Anti-tumor activity of drugs will be evaluated by the same assays carried out on tumor cells in comparison with untreated tumor cells. For each pharmacological treatment, experiments will be conducted on triplicate samples, and repeated using cells obtained from the biopsies of at least 5 different patients.

AIM3: Key elements of the statistical analysis plan will be: incidence of NMSC in CLL patients at any line of treatment; incidence of NMSC in CLL patients stratified by line of treatment; median age at diagnosis of NMSC in CLL; proportion of NMSC in CLL among the different gender; number of sites affected by secondary lesions; specific drug used and line of treatment; proportion of participants with solicited adverse events during therapy; case fatality rate.

Statistical analysis

Experimental data on collected cells and 3D models will be subjected to statistical analysis using appropriate tests and tools, such as GraphPad Prism (version 9.00). To test differences between groups (e.g. tumor vs normal cells; untreated vs treated models), non-parametric Kruskal-Wallis test, with post hoc Dunn's multiple-comparison test, will be used. In the case of two groups, non-parametric Mann-Whitney U-test, will be used.

For prospective and retrospective studies, descriptive statistics will be performed. Categorical variables will be expressed as counts and percentages in each category, continuous variables as means (\pm standard deviation [SD]), median, minimum, and maximum. The association between qualitative variables will be assessed computing the chi-square test (χ^2) and the odds ratio (ORs) with 95% CIs. Differences in continuous variables will be tested with Student's t test for normally distributed ones, or the Mann-Whitney U test when variables show a non-normal distribution. Normality of data will be tested by the Kolmogorov-Smirnov test. A multivariate logistic regression analysis will be performed to evaluate whether socio-demographics or clinical characteristics are independently associated with NMSC development in CLL patients. The level of statistical significance will be set at $p < 0.05$. Statistical analyses will be performed in STATA (V.15; StataCorp). Moreover, in the retrospective observational study (AIM3) a description of survival according to the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards multivariate regression model will be used to analyze the effects of the factors associated with survival (i.e. sex, age, clinician and care factors, etc.).

Timing of analysis data

AIM1: for prospective study, patients will be enrolled in the first 18 months of the project. This will permit to establish and

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

validate the 3D pre-surgery bioprinted model, including analyses of comparisons with histopathology evaluations, within the 24th month.

AIM2: for biological samples collection, patients will be enrolled in the first 20 months of the project allowing the establishment of cell cultures for the entire duration of the project (Task2.1).

AIM3: for collection of peripheral blood and bone marrow, patients will be enrolled in the first 20 months of the project allowing the establishment of cell cultures for the entire duration of the project (Task3.1). The incidence of NMSC in patients with CLL will be evaluated within the 24th month (Task3.3).

5.6 Expected outcomes

The project aims at filling the technological gap between basic research and clinical application by the generation and validation of 3D bioprinted models to be used as therapeutic tools for precision oncology.

With the achievement and validation of pre-surgery 3D models of patient NMSCs, we expect to perform a safer, personalized, and more precise surgical therapeutic procedure. Moreover, process validation could allow to use the bioprinted 3D models in the surgery, rendering the technique accessible to the clinical units not able to perform Mohs surgery, obtaining similar results in term of reduction of relapse rate. The technology could be applicable to other tumors and the models could be used for pre-operative planning, counselling with patients, education of students, surgical training. Furthermore, we expect to demonstrate the feasibility and advantages of novel 3D bioprinted models of NMSC, CLL and B-ALL, that mimic the in vivo interactions between tumor and normal microenvironment, to study drug sensitivity and predict treatment outcome. Thus, performing our project will provide evidence regarding the use of these models as innovative therapeutic tools for precision oncology.

Finally, we expect to identify possible correlation between CLL patient characteristics and the development of NMSC.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Concerning the generation of 3D pre-surgical models (AIM1), technical problems are not expected since all the activities will be performed with engineers expert in the field that have already generated a prototype (Figure 1). On the contrary, identifying a common bioink for primary cells and cell lines used to mimic the microenvironment (AIM2 and AIM3) can be challenging. In case of failure, we will perform a double printing by using 2 different bioinks. Our 3D bioprinters can support up to 3 different conditions in parallel. Furthermore, if the use of compartmentalized rings (AIM2) at seeding time cannot allow to maintain physically separate tumoral and normal keratinocytes in NMSC models, tumor cells will be injected into the epidermal layer of a full-differentiated 3D-bioprinted skin and models will be cultured at different times until tumor invasion will be evident. Another critical aspect could be the definition of response to the drugs in the 3D models in terms of timing and drug concentration that could differ from those used in 2D cultures (AIM2 and AIM3). We have already established the effective range of concentration for selected inhibitors. We will take advantage of these results to define and describe the difference occurring between 2D vs 3D culture. Moreover, we are aware that we could face a lot of variability due to patient heterogeneity. We can limit this problem thanks to the availability of many patient samples that we will select and stratify based on known prognostic factors. We will study possible correlation with their behavior in vitro and in vivo. Preliminary data already demonstrate comparable results from fresh vs frozen samples in 3D culture.

5.8 Significance and Innovation

Tumor heterogeneity contribute to patient variable responses to standard surgical or pharmacological therapies. Improving standard therapies or screening new drugs is compelling to move towards personalized medicine and overcome known hurdles such as resistance, relapse, and chemotherapy side effects.

3D bioprinting is a promising technology for generating preclinical models useful for precision oncology, but further

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

investigations are needed before they can be effectively translated into the current clinical practice. The final goal of our project is to make the era of personalized medicine a reality by using bioprinting tools to design new preclinical models. We will generate and validate 3D models for surgical use that will allow to save time intraoperatively, resulting in a safer and cheaper operation. We will also establish and validate 3D tumor models with great potential as platforms for tumor biology studies as well as for anti-tumor drug screening.

5.9 Bibliography

1. E. Dellambra, S. Cordisco, F. Delle Monache, S. Bondanza, M. Teson, E. M. Nicodemi, B. Didona, A. G. Condorelli, G. Camerino, D. Castiglia, L. Guerra. *Orphanet J. Rare Dis.* 17, 1-20 (2022).
2. E. Dellambra, S. Cordisco, V. Proto, E. M. Nicodemi, B. Didona, C. Cesario, E. Pisaneschi, C. Valente, M. Teson, D. Castiglia, L. Guerra. *Eur. J. Dermatology.* 31, 342-350 (2021).
3. P. Parma, O. Radi, V. Vidal, M. C. Chaboissier, E. Dellambra, S. Valentini, L. Guerra, A. Schedl, G. Camerino. *Nat. Genet.* 38, 1304-1309 (2006).
4. T. Shahin, H. S. Kuehn, M. R. Shoeb, L. Gawryski, S. Giuliani, P. Repiscak, B. Hoeger, Ö. Yüce Petronczki, S. K. Bal, S. Zoghi, J. Dmytrus, D. Seruggia, I. Castanon, N. Rezaei, M. Varjosalo, F. Halbritter, S. D. Rosenzweig, K. Boztug. *Sci. Immunol.* 6, eabe3981 (2021).
5. L. Panacchia, E. Dellambra, S. Bondanza, P. Paterna, R. Maurelli, E. Paionni, L. Guerra. *Cells. Tissues. Organs.* 191, 21-35 (2010).
6. L. Scarfò, A. J. M. Ferreri, P. Ghia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 104, 169-182 (2016).
7. F. Caligaris-Cappio, M. T. S. Bertilaccio, C. Scielzo. *Semin. Cancer Biol.* 24, 43-48 (2014).
8. C. Scielzo, P. Ghia. *Front. Oncol.* 10 (2020), doi:10.3389/fonc.2020.607608.
9. F. V. Sbrana, R. Pinos, F. Barbaglio, D. Ribezzi, F. Scagnoli, L. Scarfò, I. N. Redwan, H. Martinez, S. Farè, P. Ghia, C. Scielzo. *Front. Immunol.* 12 (2021), doi:10.3389/fimmu.2021.639572.
10. D. T. O. Yeung, M. P. Osborn, D. L. White. *Br. J. Haematol.* 197, 13-27 (2022).
11. N. L. Komarova, J. A. Burger, D. Wodarz. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, 13906-13911 (2014).
12. M. Alfieri, A. Leone, A. Ambrosone. *Pharmaceutics.* 13, 498 (2021).
13. E. Boccia, M. Alfieri, R. Belvedere, V. Santoro, M. Colella, P. Del Gaudio, M. Moros, F. Dal Piaz, A. Petrella, A. Leone, A. Ambrosone. *Commun. Biol.* 5, 848 (2022).

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Timeline: This is a 2-year project. All aims start at month 0. A detailed Gantt chart specifying the different activities is enclosed

Deliverables:

- 3D bioprinted pre-surgery models of patient NMSCs (Month 12)
- 3D bioprinted B-ALL model (Month 12)
- 3D bioprinted CLL-microenvironment model (Month 12)
- Validation of the 3D bioprinted CLL model as preclinical model for drug testing (Month 18)
- 3D bioprinted NMSC models for drug screening (Month 18)
- Validation of pre-surgery 3D models (Month 24)
- Collection of primary cells from patients (Month 24)
- Data analysis of TME of 3D bioprinted NMSC models using Mantra quantitative workstation (Month 24)
- Data analysis of 3D B-ALL models (immortalized and primary cells) (Month 24)

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

Milestones 12 month

- Establishment of pre-surgery models of patient NMSCs
- Establishment and validation of a 3D bioprinted CLL model to test target therapies in a personalized manner
- Establishment of 3D bioprinted models of B-ALL

Milestones 24 month

- Establishment and characterization of 3D NMSC models
- Validation of the 3D bioprinted platform using B-ALL cells from patients
- Validation of pre-surgery models of NMSCs
- Validation of 3D NMSC models as drug screening tools
- Evaluation of drug response using 3D bioprinted B-ALL model
- Finding of a correlation between CLL and NMSC development
- Validation for the predictive potential of the 3D bioprinted platforms

Gantt chart

Gantt.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

UO1 will perform the studies at IDI-IRCCS, a specialized dermatologic institute, representing a referee center in epithelia pathology. Anatomic Pathology Unit is a routine histology service and is equipped with tissue processors and the BondRXm immunostainer. Laboratories are fully equipped for cell and molecular biology studies with high-quality instruments, e.g. ChemiDoc MP Imaging System, FACS, qPCR, NanoDrop ND-1000, a confocal microscopy, gentleMACS Dissociator, NextSeq500, EnSight plate reader, BIO-X 3D Bioprinter, Mantra2 Quantitative Pathology Workstation.

UO2 is equipped for dermoscopic analysis for NMSC diagnosis. NMSC will be surgically excised in the Plastic Surgery Unit. Histological examination will be performed at the Pathology Unit equipped with tissue processors, microtomes, cryostats, tissue embedders, immunohistochemistry instruments with solvent recycling systems.

UO3 has a fully equipped laboratory with two 3D bioprinters, one 3D printer and bioreactors. UO3 has access to institutional facility (Alembic Imaging Facility, Flow Cytometry Facility). For the project, UO3 have access to the Strategic Research Program on CLL, at the San Raffaele Hospital where patients affected by CLL are followed with a continuous accrual of new patients with >400 patients stored in a biobank and characterized for clinical and biological parameters prior and during therapy.

The hemato-oncology unit of UO4 is the reference center for pediatric oncological diseases of the Campania region. UO4 disposes of a Bio-banking facility. The department has a dedicate laboratory for experimental research equipped with routine use instruments (e.g laminar flow hood, centrifuges, microcentrifuges, CO2 incubator, freezers). qPCR thermocycler, BD-FACS Melody cell sorter with the Rhapsody module, will be soon available for purification cellular subsets from blood samples or other biopsies. Moreover, a 3D-Bioprinter will be acquired.

Subcontract

UO3: The design and its interplay with the fluid-dynamic conditions within the bioreactor to enhance cell viability and differentiation will be investigated by Computational Fluid-dynamics and computational tools, linking the computer design with the experimental evidence (i.e., calibration of diffusion coefficient of hydrogel). This activity will be done thanks to P4p srl, a spin off company of University of Pavia devoted to the engineering solutions for bioprinting and optimization of novel

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH</p>

and active materials (<https://www.p4psrl.com/>).

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

The project involves a complementary and synergistic team of researchers with clinical, analytical, and cell biology expertise essential for the project objectives. To achieve the goals of Aim1, UO1 will be assisted by the Radiology team at IDI-IRCCS led by M. Sperandio and with the external collaboration of AGT Engineering, Rome, Italy. For the same Aim1, for imaging processing and the realization of 3D models, UO4 will collaborate with UO1 and with the teams of Clinical Engineering Dep. of the Santobono Pausilipon hospital who already have expertise in this field.

To achieve the goals of Aim2, UO1 will continue the ongoing collaboration with Prof. Sara Giannitelli (University Bio-Medical Campus, Rome), a bioengineer with expertise in production of bioprinted in vitro tissues. UO1 will be assisted by 2 post-doc secondary collaborators. They will be recruited by public selection and will have to demonstrate experience in 3D bioprinting, gene transfer, confocal microscopy, and immunohistochemical assays.

For the objectives of Aim3, UO2 will collaborate with UO3 and with the UO3 clinician of Prof. Paolo Ghia group, coordinator of the Lymphoma Unit and head of the Strategic Research Program on CLL, with a continuous accrual of new patients due to national and international clinical trials. Biological material and clinical-biological information from over 500 CLL patients routinely available and obtained upon Informed Consent following the internal Ethics Committee recommendations. Moreover, this will give access to the data of 23.000 CLL patients within the project: Other malignancies of the European Research Initiative on CLL (ERIC) (www.ericll.org). For epidemiologic and statistical analysis of the project, UO2 will be assisted by Dr. Maria Totaro (under 40 to hire). UO3 and UO4 will also be assisted in the experimental procedures by additional researchers as secondary collaborators.

Moreover, for realization of Aim3 tasks UO4 will collaborate with UO3 to set up the protocol for the in vitro realization of a 3D bone-marrow microenvironment in order to further study the pathogenetic mechanisms underlying B-ALL and as B-ALL tumor replica for drug screening. For these studies, UO4 will be assisted by Dr. Cristina Santarcangelo (under 40 to hire).

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

What is already know about this topic?

Personalized oncological treatments would benefit from availability of tumor replica on which to set surgical procedures or to evaluate pharmacological therapy effectiveness. However, presently available tumor models fail to reproduce spatial relationship between tumor cells and normal cells as well as tumor and its TME. On the other hand, 3D bioprinting already showed its potential in successfully increasing the complexity of in vitro pre-clinical models, but further studies are required to translate these potentialities into the current clinical practice.

Details on what is already know about this topic

3D bioprinting is gaining considerable importance in precision oncology. Up to now, major obstacles of in vitro drug screening using patient samples have been the small volume of autologous fresh tissue available to establish an in vitro model and the low number of viable cells for direct drug sensitivity testing. To overcome these limitations, the cells were either expanded in vitro or used to establish tumor organoids, but these processes can take from 4 to 13 weeks depending on patient variability. 3D bioprinting has the potential to overcome these limitations due to its highly reproducible and high throughput nature.

What this reasearch adds?

This research will use 3D bioprinting to create tumor replicas on which the spatial relationship between tumor and TME/surrounding normal cell is maintained. Availability of these replicas, based on patient radiological data for assisting surgical procedures, or on patient cells, for selection of the most appropriate pharmacological treatments, will prompt innovative therapeutic approaches in oncology.

Details on what this reasearch adds



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Performing the present study will allow to evaluate whether the whole procedure of establishment of pre-surgery 3D models of patient NMSCs and the subsequent surgery can be a valid alternative to Mohs technique (AIM1).

As TME is highly complex, due to its heterogeneous composition and dynamic nature, it is difficult to reproduce it in vitro by 2D cell cultures. Performing the project will allow to develop 3D bioprinted models of NMSC, CLL and B-ALL characterized by a reliable TME, using autologous patient cells. These platforms will facilitate the stratification of patients who will benefit from selected therapeutic strategies and will be instrumental for the identification of pathways responsible for resistance to current target therapies, boosting precision medicine applications (AIM2 and 3). We will also obtain new knowledge on possible correlation between CLL patients' characteristics and the development of NMSC.

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

Development of effective protocols for the obtainment of 3D bioprinted tumor personalized replicas will render this technique accessible to most of the Clinics. Patient care will benefit from having their tumor tissue reconstructed in vitro on which the surgeon can choose the most appropriate therapeutic approach or on which the oncologist could select the most efficient therapeutic drugs, sparing the patient of unnecessary drug related toxicities.

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

The results of our project can be rapidly translated into clinical applications: 1) validation of pre-surgery 3D models will allow to save time intraoperatively, resulting into safer and cheaper operations, accessible to most clinical units; 2) validation of 3D bioprinted models will allow to use these platforms to predict response or resistance to drugs, optimizing treatment choices. The project will have relevant socio-economic implications as our results could optimize costs and decrease the economic burden for National Health System by tailoring "the right therapeutic strategy for the right person at the right time". Providing more effective personalized therapies, will result into a clear patient benefit in terms of survival and quality-of-life. Finally, the choice of the best possible therapy for specific patients and the prompt administration of effective therapies could allow to decrease the social and financial burdens associated with therapy side effects.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

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	134.110,46	134.110,46	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	480.000,00	0,00	480.000,00	48,00
3a.1 Equipment (Leasing -	86.000,00	0,00	86.000,00	8,60
3a.2 Equipment (buying)	45.000,00	0,00	45.000,00	4,50
3b Supplies	249.308,19	0,00	249.308,19	24,93
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	7.000,00	0,00	7.000,00	0,70
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	8.500,00	0,00	8.500,00	0,85
7 Travels	18.000,00	0,00	18.000,00	1,80
8 Publication Costs	21.500,00	0,00	21.500,00	2,15
9 Dissemination	13.000,00	0,00	13.000,00	1,30
10 Overheads *	66.691,81	0,00	66.691,81	6,67
11 Coordination Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	0,50
Total	1.134.110,46	134.110,46	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

not applicable

Budget Justification	
1 Staff Salary	UO1: Siavash Rahimi (5%); Luca Fania (10%); Rosa Falcone (10%); Elena Dellambra (10%); a technician (30%) UO2: Francesca Fortunato (20%); Giulia Ciccarese (20%) UO4: Mariaevelina Alfieri (20%), a technician (20%)
2 Researchers' Contracts	Contracts for 2 researcher to hire for 2 years, both dedicated 100% to the project. The additional research fellows will be recruited by public selection.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Cost for renting 2 bioprinters CELLINK
3a.2 Equipment (buying)	2/5 of the cost of histological equipments (2 HistoCore MULTICUT and 1 HistoCore SPECTRA CV from Leica).



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI) **Applicant/PI Coordinator:** RAHIMI SIAVASH

3b Supplies	Disposable plasticware. Reagents and kits for 2D and 3D cultures, molecular biology, biochemistry, immunohistochemistry. In the cost are also included bioinks and reagents for RNA-seq e immunophenotyping (Mantra), Western blotting, flow cytometry.
3c Model Costs	not applicable
4 Subcontracts	Funds are request for computational studies related to https://www.p4psrl.com/ and mechanical properties measurements at Università di Milano Bicocca
5 Patient Costs	not applicable
6 IT Services and Data Bases	Cost for PC workstation, cloud server for data storage and back-up, analysis and statistical softwares
7 Travels	Travel costs for conferences and workshops.
8 Publication Costs	Publications in peer-review open access journals
9 Dissemination	Registration costs for conferences and workshops
10 Overheads	Institutional fees for services (liquid nitrogen, dry ice) and general expenses
11 Coordination Costs	Budget for Kickoff, Intermediate and Final meetings. Costs for reagent's shipment



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Proposed total budget UO1 Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI) (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	84.110,46	84.110,46	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	170.000,00	0,00	170.000,00	42,50
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	45.000,00	0,00	45.000,00	11,25
3b Supplies	124.000,00	0,00	124.000,00	31,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	8.000,00	0,00	8.000,00	2,00
8 Publication Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	3,00
9 Dissemination	8.000,00	0,00	8.000,00	2,00
10 Overheads	28.000,00	0,00	28.000,00	7,00
11 Coordination Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,25
Total	484.110,46	84.110,46	400.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salaries for 2 years: Siavash Rahimi (5%); Luca Fania (10%); Rosa Falcone (10%); Elena Dellambra (10%); a technician (30%)
2 Researchers' Contracts	Salaries for 2 years for 2 post-doctorate fellows and 1 year for a young researcher fellow (each dedicated 100% to the project)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not applicable
3a.2 Equipment (buying)	2/5 of the cost of histological equipments (2 HistoCore MULTICUT and 1 HistoCore SPECTRA CV from Leica).
3b Supplies	Funds required for plasticware; disposable cartridge, syringe and nozzle for 3D bioprinting; reagents for 2D and 3D cell culture; reagents for molecular biology and gene expression; reagents and kits for immunofluorescence and immunohistochemistry
3c Model Costs	not applicable
4 Subcontracts	not applicable
5 Patient Costs	not applicable
6 IT Services and Data Bases	not applicable
7 Travels	Travel costs for conferences and workshops
8 Publication Costs	Costs for open access publication fees
9 Dissemination	Registration costs for conferences and workshops
10 Overheads	Institutional fees for services (liquid nitrogen, dry ice)
11 Coordination Costs	Budget for Kickoff, Intermediate and Final meetings. Costs for reagent's shipment



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Proposed total budget UO2 Institution: Policlinico Foggia (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	10.000,00	10.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	70.000,00	0,00	70.000,00	70,00
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	15.500,00	0,00	15.500,00	15,50
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	1.500,00	0,00	1.500,00	1,50
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	2,00
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	3,00
9 Dissemination	1.000,00	0,00	1.000,00	1,00
10 Overheads	7.000,00	0,00	7.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	110.000,00	10.000,00	100.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salaries for 2 years: Francesca Fortunato (20%); Giulia Ciccarese (20%)
2 Researchers' Contracts	This cost is for the "under 40 to hire" (2 years) and one young technician (1 year) (each dedicated 100% to the project)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not applicable
3a.2 Equipment (buying)	not applicable
3b Supplies	Funds required for plasticware; reagents for cell culture (culture media, serum, growth factors, Ficoll).
3c Model Costs	not applicable
4 Subcontracts	not applicable
5 Patient Costs	not applicable
6 IT Services and Data Bases	Statistical analysis software
7 Travels	Travel costs for conferences and workshops
8 Publication Costs	Costs for open access publication fees
9 Dissemination	Registration costs for conferences and workshops
10 Overheads	Institutional fees for services (liquid nitrogen, dry ice)
11 Coordination Costs	not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Proposed total budget UO3 Institution: IRCCS, Ospedale San Raffaele (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	80.000,00	0,00	80.000,00	40,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	36.000,00	0,00	36.000,00	18,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	55.990,00	0,00	55.990,00	28,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	7.000,00	0,00	7.000,00	3,50
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	2.000,00	0,00	2.000,00	1,00
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	1,00
8 Publication Costs	1.500,00	0,00	1.500,00	0,75
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	1,00
10 Overheads	13.510,00	0,00	13.510,00	6,76
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	200.000,00	0,00	200.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Budget Justification	
1 Staff Salary	not applicable
2 Researchers' Contracts	The requested salary will be used to support a highly qualified scientist with experience in 3D bioprinting and 3D culture
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Funds are requested to rent the bioprinter CELLINK LUMENX GEN 3 and is comprehensive of annual maintenance visit and full risk guarantee.
3a.2 Equipment (buying)	not applicable
3b Supplies	Disposable plasticware and glassware. Disposable cartridge, syringe and nozzle for 3D bioprinting. Chamber and Wessels for the bioreactors; Reagents for 2D and 3D cell culture; Cell lines (Huvec, HLF, HEV); Reagents for molecular biology, gene expression.
3c Model Costs	not applicable
4 Subcontracts	Funds are request for computational studies related to https://www.p4psrl.com/ and mechanical properties measurements at Università di Milano Bicocca
5 Patient Costs	not applicable
6 IT Services and Data Bases	Funds are requested to buy 2 years licences for Fusion 360 software and biorender
7 Travels	Travel to scientific meetings of high relevance to the project for the PI or other research team member
8 Publication Costs	Funds are requested for open access publication fees.
9 Dissemination	Registration to scientific meetings of high relevance to the project for the PI or other research team member
10 Overheads	Institutional fees for services (liquid nitrogen, dry ice)
11 Coordination Costs	not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Proposed total budget UO4 Institution: Ospedale Santobono - A.O.R.N.

Santobono-Pausilipon (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	40.000,00	40.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	53,33
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	50.000,00	0,00	50.000,00	16,67
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	53.818,19	0,00	53.818,19	17,94
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	5.000,00	0,00	5.000,00	1,67
7 Travels	6.000,00	0,00	6.000,00	2,00
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,67
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,67
10 Overheads	18.181,81	0,00	18.181,81	6,06
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	340.000,00	40.000,00	300.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Budget Justification	
1 Staff Salary	Salaries for 2 years: Mariaevelina Alfieri (20%), a technician (20%)
2 Researchers' Contracts	This cost is for "under 40 to hire" and one post-doc (each dedicated 100% to the project for 2 years)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	This cost is for leasing of a 3D bioprinter
3a.2 Equipment (buying)	not applicable
3b Supplies	This costs includes the bioinks for 3D printing, plasticware, laboratory reagents, cell lines and consumables for in vitro research. Reagents for RNA-Seq
3c Model Costs	not applicable
4 Subcontracts	not applicable
5 Patient Costs	not applicable
6 IT Services and Data Bases	This cost is for PC workstation, cloud server for data storage and back-up, analysis software (i.e. GraphPad or MedCalc)
7 Travels	This cost is for travel expenses for meeting participation or external mission.
8 Publication Costs	This cost is for publication in scientific medical journals with open access policy
9 Dissemination	This cost is for participation at national or international meetings.
10 Overheads	This cost is related to general expenses not distributable on a specific cost voice (electrical consumption, call traffic, cleaning company etc.)
11 Coordination Costs	not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Principal Investigator Data

Cognome: RAHIMI

Nome: SIAVASH

Genere: M

Codice fiscale: RHMSSH62H16Z224F

Documento: Passaporto, Numero: YA7693437

Data di nascita: 16/06/1962

Luogo di nascita: iran

Provincia di nascita: EE

Indirizzo lavorativo: via monti di creta104

Città: Roma

CAP: 00167

Provincia: RM

Email: rahimi.siavash@gmail.com

Altra email: s.rahimi@idi.it

Telefono: +393757010120

Qualifica: dirigente medico

Struttura: anatomia patologica UOC

Istituzione: Istituto dermopatico dell'immacolata IRCCS

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? Yes

Nome datore/ente di lavoro non SSN:

Nome istituzione SSN: Istituto Dermopatico dell'Immacolata-IRCCS--Roma

Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12378474	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Applicant/PI Coordinator: RAHIMI SIAVASH

Project validation result

Message: Success

Expected time frame	First Year		Second Year	
	0-6 months	7-12 months	13-18 months	19-24 months
AIM 1 3D BIOPRINTED TUMOR REPLICAS FOR THERAPEUTIC SURGERY				
TASK 1.1 Establishment of pre-surgery models of patient NMSCs by 3D sonography and 3D bioprinting (UO1, UO4).	UO1: Establishment of pre-surgery models of patient NMSCs UO4: Support activity for 3D bioprinting of pre-surgery models			
TASK 1.2 Validation of pre-surgery 3D models for faithfulness to in vivo tumor (UO1).	UO1: Validation of pre-surgery models of patient NMSCs			
TASK 1.3 Comparison of pre-surgery 3D models with histopathological tumor features (UO1, UO2).	UO1, UO2: Comparison of pre-surgery 3D models with histopathological tumor features			
AIM 2 3D BIOPRINTED NMSC REPLICAS FOR PERSONALIZED THERAPY				
TASK 2.1 Isolation of normal keratinocytes, normal fibroblasts, CAF, NMSC cells and PBMCs from the same patient to obtain autologous cell collections (UO1, UO2).	UO1, UO2: Collection of normal keratinocytes, normal fibroblasts, CAF, NMSC cells and PBMCs from patients			
TASK 2.2 Establishment and characterization of 3D NMSC models (UO1).	UO1: Establishment and characterization of 3D NMSC models			
TASK 2.3 Validation of 3D NMSC models as drug screening tools for personalized therapeutic protocols (UO1).	UO1: Validation of 3D NMSC models as drug screening tools			
AIM 3 3D BIOPRINTED CLL AND B-ALL TUMOR REPLICAS FOR PERSONALIZED THERAPY				
TASK 3.1 Establishment of a 3D bioprinted platform for functional in vitro studies in a lymphoid-like microenvironment for CLL and B-ALL (UO3, UO4).	UO3, UO4: Collection of primary cells from peripheral blood or bone marrow UO3: Establishment and validation of a 3D bioprinted CLL model to test target therapies in a personalized manner UO4: Set up of a 3D bioprinting laboratory		UO4: Validation of the 3D bioprinted platform using B-ALL cells from patients	
TASK 3.2 Validation for response to target therapies of the 3D bioprinted platform (UO3, UO4).	UO3: Validation for the predictive potential of the 3D bioprinted CLL models		UO4: Evaluation of drug response using 3D bioprinted B-ALL models	
TASK 3.3 Epidemiological studies of the occurrence of NMSC in CLL patients (UO1, UO2, UO3).	UO1, UO2, UO3: Finding of a correlation between CLL and NMSC development			