

**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 **Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli** e il Principal Investigator della ricerca **Luca Massimi**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Proof of concept** con codice WFR **PNRR-POC-2023-12378222**, dal titolo **“A dopable bioink for augmented tissue engineering in craniofacial reconstruction: innovative pipeline for drug design and selective delivery through functionalized polymeric nanoparticles.”** 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 sopraccitato 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 **Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli** del progetto, rappresentato dal Dott. **ELEFANTI MARCO** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **13109681000** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **Luca Massimi** (codice fiscale **MSSLCU74M23H769B**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-POC-2023-12378222** dal titolo "*A dopable bioink for augmented tissue engineering in craniofacial reconstruction: innovative pipeline for drug design and selective delivery through functionalized polymeric nanoparticles.*"

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 **Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli** codice fiscale **13109681000**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **Luca Massimi**, codice fiscale **MSSLCU74M23H769B**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-POC-2023-12378222** dal titolo "*A dopable bioink for augmented tissue engineering in craniofacial*

reconstruction: innovative pipeline for drug design and selective delivery through functionalized polymeric nanoparticles.”, 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, stanziato 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) inoltre, 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) 2021/241;
- 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,

- comprehensive 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 rappresentate 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 **Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli,
ELEFANTI MARCO**, codice fiscale **LFNMRC62R07G535Y** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **Luca Massimi**, codice fiscale **MSSLCU74M23H769B**



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

1 - General information

Project code: PNRR-POC-2023-12378222

Project topic: A) Proof of concept

PI / Coordinator: Massimi Luca

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Call section: Proof of concept

Proposal title: A dopable bioink for augmented tissue engineering in craniofacial reconstruction: innovative pipeline for drug design and selective delivery through functionalized polymeric nanoparticles.

Duration in months: 24

MDC primary: Neurologia

MDC secondary: Otorinolaringoiatria e Odontoiatria

Project Classification IRG: Bioengineering Sciences and Technologies

Project Classification SS: Gene and Drug Delivery Systems - GDD

Project Keyword 1: Delivery of nucleic acids, peptide/protein complexes, vaccines, genes, small molecules, antibiotics and other drugs and biomaterials.

Project Request:

Animals:

Humans:

Clinical trial:

Patent number: N/A

Patent owner: N/A

Patent already filed or application presented at least three months before the publication date of this call.

No

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: craniofacial reconstruction, bone defects, craniofacial malformations, polymeric nanoparticles, drug delivery, mesenchymal stromal cells, bone regeneration, multiomic profiling. somatic stem cell niche, personalized therapy, tissue engineering, mouldable bioink

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"/>

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Personal data protection

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

This project aims to address the challenges of craniofacial bone reconstruction, particularly in pediatric patients, by developing an innovative biohybrid material with tunable rheological properties, serving as a sealing agent and defect filler. The most prevalent indications to craniofacial surgery include congenital malformations (i.e. craniosynostosis), trauma and tumors. Craniectomy/craniotomy procedures often leave bone defects that require cranioplasty to protect the underlying dura mater and the brain from physical insults. Reconstruction of the viscerocranial skeleton poses additional challenges, due to the complex anatomy of the facial skull and significant esthetic and functional demands on its reconstruction. Overall this area places the highest demands on the surgeon.

The study plans to create a bioink using a combination of collagen-based hydrogels and polymeric nanoparticles that can deliver bioactive molecules. Multiomic profiling of the bone defect environment will be used to identify druggable targets and guide drug design, leading to patient-tailored bone regeneration and reduced complications.

Current biomaterials and procedures have limitations such as the limited supply of autologous bone and the inability of alloplastic materials to achieve functional bone regeneration, often undergoing dislocation due to poor osteointegration. Their inadequacy is particularly evident for pediatric patients who require skull elasticity to accommodate growth. This significantly impacts healthcare systems increasing the costs for hospitalization, causing severe complications and repeated surgeries. The properties of craniofacial implants depend on biomaterials and their biomimetic features. A personalized rheological and bio-inspired implant design could address these challenges.

In this context, hydrogel-based bioinks endowed with bioactive molecule releases may be exploited stabilize bone implants, adapting to diverse and complex defect areas, impede implant site infections, and promote functional bone healing. The specific aims of the project include the assembly of a mouldable biosynthetic collagen-based polymer matrix with functionalized nanoparticles for drug delivery. This system will target osteogenic niche modulation and reduce infection risk. High-throughput profiling of patients' samples will identify targets for the bioactive compounds to be released by the bioink. In vitro validation will involve co-culture systems to assess uptake, release dynamics, biocompatibility, immunogenicity, and therapeutic effects. The final goal will be to develop a pre-prototype tissue engineering biocomposite for craniofacial bone reconstruction.

This project's significance lies in the potential for major innovations in craniofacial bone reconstruction. The biohybrid material with tunable rheological properties and controlled drug delivery can improve outcomes in craniofacial procedures. The personalized approach, guided by multiomic profiling, offers tailored therapies and precise interventions. These advancements can enhance perioperative outcomes, reduce complications, and improve quality of life for pediatric patients and beyond. The collaboration between researchers with expertise in neurosurgery, genetics, cell and molecular biology, biochemistry, and drug design ensures a synergistic and comprehensive approach to the project.

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

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2 - Participants & contacts

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli	13109681000	Dip. Neuroscienze, Organi di Senso e Torace - UOC Neurochirurgia Infantile	Project coordination, patient enrollment, specimen collection, in vitro experimental activities.		X
2 - Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) Santobono Pausilipon	06854100630	Dip. Neuroscienze e Riabilitazione - UOC Neurochirurgia Pediatrica	Case selection, surgical procedures, specimen collection, biobanking	X	X
3 - Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti e Pescara	01335970693	Centro Studi e Tecnologie Avanzate	in vitro and in silico experimental activities	X	
4 - Policlinico di Bari	04846410720	D.A.I. Emergenza ed Urgenza - UOC Chirurgia Maxillo-Facciale	Patient enrollment, surgical procedures, specimen collection	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - LATTANZI WANDA	IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli	Co-supervision of research activities project management; collaboration in case selection, cellular modelling
2 - CINALLI GIUSEPPE	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) Santobono Pausilipon	RU Coordination, case selection, patient enrollment, surgical procedures; biobanking
3 - SPENNATO PIETRO	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) Santobono Pausilipon	Case selection, patient enrollment, surgical procedures; supervision of biobanking procedures.
4 - PIERAGOSTINO DAMIANA	Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti e Pescara	RU Coordination, supervision of experimental activities, cellular characterization and immunophenotyping, proteomic and metabolomic profiling, structural modeling for drug design.
5 - MARCHISIO MARCO	Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti e Pescara	Collaboration in cellular modeling, cell characterization and immunophenotyping, functional in vitro assays.
6 Under 40 - MANFUSO ALFONSO	Policlinico di Bari	RU coordination, case selection, patient enrollment and surgical procedures, biospecimen collection.
7 Under 40 - cozzolino angela maria	IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli	Collaboration in cellular modeling, biobanking

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - LATTANZI WANDA	X			12/07/1974	F
2 - CINALLI GIUSEPPE				16/06/1961	M
3 - SPENNATO PIETRO				14/06/1975	M
4 - PIERAGOSTINO DAMIANA				10/08/1981	F
5 - MARCHISIO MARCO				30/03/1965	M
6 Under 40 - MANFUSO ALFONSO				25/09/1984	M
7 Under 40 - cozzolino angela maria				05/08/1984	F

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 - Lo Cascio Ettore	IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli	04/11/1995	M	Protein modeling and in silico analyses for drug design; collaboration in nanoparticle design and optimization	MS in Pharmaceutical Chemistry and Technology; PhD in Experimental and Translational Medicine	Fellow postdoctoral researcher at Università Cattolica del Sacro Cuore
1 - CICALINI ILARIA	Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti e Pescara	13/05/1990	F	Collaboration in structural modeling for drug design, proteomic and metabolomic profiling	MS in Pharmaceutical Chemistry and Technology; PhD in Medical Biotechnology	None currently
2 - ASSUNTO ANTONIA	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) Santobono Pausilipon	15/03/1985	F	Collaboration in cellular model establishment and molecular profiling	MS in medical biotechnology	None currently

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Sede Legale Largo Francesco Vito 1, 00168 Roma Italy - Sede Operativa Largo Agostino Gemelli 8, 00168 Roma Italy

PEC: direzionegemelli@pec.it

Operative Unit Number 2:

Address: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale SANTOBONO PAUSILIPON
Via Teresa Ravaschieri già via della Croce Rossa,8
80122 Napoli (NA)

PEC: santobonopausilipon@pec.it

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Operative Unit Number 3:

Address: Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti e Pescara SEDE DI CHIETI Via dei Vestini,31 - 66100 CHIETI (CH)

PEC: ateneo@pec.unich.it

Operative Unit Number 4:

Address: Azienda Universitaria Ospedaliera Consorziale - Policlinico Bari, piazza Giulio Cesare n.11 (C.A.P. 70120)

PEC: direzione.generale.policlinico.bari@pec.rupar.puglia.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: -

PEC: -

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Massimi

First Name: Luca

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 23/08/1974

Place of Birth: San Benedetto del Tronto

Official H index (Scopus or Web of Science): 40.0

Scopus Author Id:55572871400

ORCID ID:0000-0003-3088-0822

RESEARCH ID:GYC-4672-2022

Contact address

Current organisation name: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dip.Neuroscienze, Organi di Senso e Torace - UOC Neurochirurgia Infantile

Street: Istituto di Neurochirurgia, Largo A. Gemelli, 8

Postcode / Cedex: 00168

Town: Roma

Phone:+393397584217

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università Cattolica del Sacro Cuore, Faculty of Medicine, Rome, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1993	1999
Università Cattolica del Sacro Cuore, Faculty of Medicine, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Pediatric Neurosurgery, surgical practice and scientific innovation.	1999	2004
Università Cattolica del Sacro Cuore, Faculty of Medicine, Rome, Italy	PhD	Neurological developmental sciences	2010	2013

Personal Statement:

The project aims to improve craniofacial bone reconstruction by implementing a personalized approach based on a modular pipeline for improved tissue engineering. The strategy will rely on hydrogel-based bioinks with tunable rheological and multi-purpose drug delivery properties, through functionalized polymeric nanoparticles. I will coordinate the project, by implementing the core clinical activities, including patient selection, stratification and enrollment, specimen collection, and interacting with the research UO partners to optimize the experimental design and face possible drawbacks.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222	Call section: Proof of concept
Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli	Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Policlinico Agostino Gemelli	Department of Pediatric Neurosurgery	Rome, Italy	Tenured physician (Dirigente Medico di I livello)	2004	2012
"La Timone" Hospital Department of Pediatric Neurosurgery	Department of Pediatric Neurosurgery	Marseille, France	Stage physician	2004	2004
Federal University of São Paulo - Hospital e Maternidade	Department of Obstetrics	São Paulo, Brasil	Consultant physician in prenatal neurosurgery	2018	2018
Università Cattolica del Sacro Cuore	Department of Neuroscience, Section of Neurosurgery	Rome, Italy	Tenured researcher in Neurosurgery	2017	2024
Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS	Department of Aging science, neurology, orthopaedic and head and neck surgery - Section of Pediatric Neurosurgery	Rome, Italy	Physician, permanent position (Dirigente Medico di I livello a tempo indeterminato)	2012	2044

Other awards and honors

Member of scientific committees/advisory boards of international societies and workgroups: International Society of Reconstructive Neurosurgery, Intl Society for Pediatric Neurosurgery, European Society for Pediatric Neurosurgery, Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium, Advancing Treatment for Pediatric Craniopharyngioma Consortium, World Federation of Neurosurgical Societies initiative for education, research and empowerment of pediatric neurosurgery in developing countries.

Other CV informations

Luca Massimi is an internationally renowned pediatric neurosurgeon, holding a wide expertise in the field, as documented by 254 scientific publications on indexed international journals, with a full H index of 43, over 8700 citations, and a total impact factor of over 1200. He obtained the national habilitation (ASN) as associate and full professor of Neurosurgery. He is member of the editorial board of qualified international peer-reviews journals: Childs Nervous System; Journal of Neurosurgery Imaging and Techniques. He participated in research projects funded through competitive call-for-grant from NIH, AFM-telethon foundation and Region Latium, and was awarded prizes for research and clinical/surgical proficiency.

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Recurrent tethered cord: Radiological investigation and management	Review	1601-1609	29	2013	10.1007/s00381-013-2150-4	24013330	15	L
Surgical treatment of posthemorrhagic infantile hydrocephalus	Review	417-425	65	2013	NOT_FOUND	24051975	8	F
Myelomeningocele: An overview	Review	294-295	81	2014	10.1016/j.wneu.2013.02.042	23454181	5	L
O063. Moyamoya disease and headache: case report	Article	1	16	2015	10.1186/1129-2377-16-S1-A73	28132315	2	L
Arachnoid cyst: a further anomaly associated with Kallmann syndrome?	Review	1607-1614	32	2016	10.1007/s00381-016-3154-7	27379494	3	F
Proteomics in pediatric cystic craniopharyngioma	Article	370-376	27	2017	10.1111/bpa.12502	28414889	15	F

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Calcified cephalohematoma as an unusual cause of EEG anomalies: Case report	Article	46-50	19	2017	10.3171/2016.6.PEDS16120	27715482	4	L
Shunt malfunction mimicking a cystic tumour	Article	484-486	31	2017	10.3109/02688697.2016.1140124	26853638	2	L
Postoperative epileptic seizures in children: Is the brain incision a risk factor?	Article	465-471	82	2018	10.1093/neuros/nyx221	28973391	1	F
Piezosurgery in Pediatric Neurosurgery	Article	e625-e633	126	2019	10.1016/j.wneu.2019.02.103	30831297	10	F
Introduction to the special edition from the Editors Pediatric Chiari I malformation: searching for clarity amidst myth, misnomer, and misunderstanding	Editorial	1651-1652	35	2019	10.1007/s00381-019-04344-4	31422425	1	F
Imaging in craniosynostosis: when and what?	Review	2055-2069	35	2019	10.1007/s00381-019-04278-x	31289853	24	F
Chiari type I and hydrocephalus	Review	1701-1709	35	2019	10.1007/s00381-019-04245-6	31227858	15	F
Bony decompression vs duraplasty for Chiari I malformation: does the eternal dilemma matter?	Review	1827-1838	35	2019	10.1007/s00381-019-04218-9	31209642	9	F
Acute presentations of intradural lipomas: Case reports and a review of the literature	Article	NOT_FO UND	19	2019	10.1186/s12883-019-1413-4	31395022	8	F
Bony decompression for chiari malformation type I: Long-term follow-up	Article	119-124	125	2019	10.1007/978-3-319-62515-7_17	30610311	13	F
Sturge-Weber syndrome: an update on the relevant issues for neurosurgeons	Review	2553-2570	36	2020	10.1007/s00381-020-04695-3	32564157	12	L
Gelfoam Migration: A Potential Cause of Recurrent Hydrocephalus	Article	212-217	142	2020	10.1016/j.wneu.2020.06.214	32634637	6	L
Central nervous system high-grade neuroepithelial tumor with BCOR alteration (CNS HGNET-BCOR) case-based reviews	Review	1589-1599	36	2020	10.1007/s00381-020-04692-6	32542405	5	L

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

** Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
Sleep disordered breathing in children and adolescents with Chiari malformation type I	Article	371-377	9	2013	10.5664/jcsm.2592	23585753	43	
TERT promoter mutations are highly recurrent in SHH subgroup medulloblastoma	Article	917-929	126	2013	10.1007/s00401-013-1198-2	24174164	85	
ADAR2-editing activity inhibits glioblastoma growth through the modulation of the CDC14B/Skp2/p21/p27 axis	Article	998-1009	32	2013	10.1038/onc.2012.125	22525274	94	
Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma	Article	2927-2935	31	2013	10.1200/JCO.2012.48.5052	23835706	225	
Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups	Article	886-896	32	2014	10.1200/JCO.2013.50.9539	24493713	133	
Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy	Article	445-450	506	2014	10.1038/nature13108	24553142	333	

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Cerebellar mutism	Review	1841-1851	31	2015	10.1007/s00381-015-2803-6	26351234	43
Divergent clonal selection dominates medulloblastoma at recurrence	Article	351-357	529	2016	10.1038/nature16478	26760213	153
Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis	Article	484-495	17	2016	10.1016/S1470-2045(15)00581-1	26976201	157
Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups	Article	737-754.e6	31	2017	10.1016/j.jccell.2017.05.005	28609654	477

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Regione Lazio - LazioInnova, Bando Progetti di Gruppi Di Ricerca 2020	Università Cattolica del Sacro Cuore	2021-2023	BIOinchiostrati per la cranioplastica ricostruttiva personalizzata in età pediatrica: modulazione della NICcHia staminalE osteogenica calvariale, BIONiche [ID A0375-2020-36576] (PI: Wanda Lattanzi)	Collaborator	132.000,00	https://roma.unicatt.it/facolta/medicina-echirurgia-progetti-diguppi-di-ricerca-2020-regione-lazio
AFM-Telethon (France)	Università Cattolica del Sacro Cuore	2021-2023	Personalized non-invasive nanotherapy of Crouzon syndrome through FGFR2 gene knock-down by recombinant human ferritinbased targeted siRNA delivery [ID 23607] (PI: Wanda Lattanzi)	Collaborator	95.000,00	https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/media/documents/Liste%20des%20financements%20en%202021.pdf
Regione Lazio - LazioInnova (KETs - Progetti Integrati per Tecnologie Abilitanti)	Università Cattolica del Sacro Cuore	2018-2020	Impianti a base di compositi innovativi per applicazioni in CRANIoplastica: dall'elaborazione delle immagini tomografiche alla realizzazione del prototipo mediante Manifattura Additiva (Acronimo: CRANIMA). (PI: Azienda GELCO S.r.l.; co-PI: Wanda Lattanzi)	Collaborator	158.000,00	https://roma.unicatt.it/facolta/medicina-echirurgia-progetto-CRANIMA

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.3 CO-PI Profile

Last Name: LATTANZI

First Name: WANDA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Co-supervision of research activities project management;
collaboration in case selection, cellular modelling

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Bari

Date of birth: 12/07/1974

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

Scopus Author Id: 16030951900

ORCID ID: 0000-0003-3092-4936

RESEARCH ID: K-5978-2016

Contact address

Current organisation name: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dip.Neuroscienze, Organi di Senso e Torace - UOC
Neurochirurgia Infantile

Street: Largo F. Vito, 1

Postcode / Cedex: 00168

Town: Rome

Phone: +393478515092

Phone 2: 3478515092

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Bari, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and surgery	1993	1999
Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Bari, Italy	Specialization / Specializzazione	Medical Genetics	1999	2004
Università Cattolica del Sacro Cuore, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Rome, Italy	PhD	Molecular and morphological sciences	2004	2007

Personal Statement:

The project aims to improve craniofacial bone reconstruction by implementing a personalized approach based on a modular pipeline for improved tissue engineering. The strategy will rely on a hydrogel-based bioink with tunable rheological and drug delivery properties, through functionalized polymeric nanoparticles, and will be tested on human cell models for in vitro validation. I will co-supervise the project by coordinating experimental activities at UO1, including sample processing, cell isolation, characterization and culture, ex vivo cell culture model establishment and functional assays, biological interpretation and pathway analysis of omics profiles, nanoparticle assembly and hydrogel bioprinting.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS	Research Biobank for Personalized Medicine Gemelli Scientific and Technology Park (G-STep)	Rome, Italy	Member of the Scientific Technical Committee	2020	2044
Università Cattolica del Sacro Cuore, Faculty of Medicine and Surgery	PhD School in Experimental and Translational Sciences	Rome, Italy	Member of the Scientific Board	2019	2025
Università Cattolica del Sacro Cuore, Faculty of Medicine and Surgery	Regenerative Medicine Research Center (CROME)	Rome, Italy	Member of the Scientific Committee	2018	2028
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS	Section of Pediatric Neurosurgery (UOC - Neurochirurgia Infantile)	Rome, Italy	Researcher (ricercatore IRCCS)	2022	2044
Università Cattolica del Sacro Cuore	Department of Life Science and Public Health, Section of Experimental Biology	Rome, Italy	Associate Professor	2019	2044
Fondazione Policlinico Gemelli	Latium Musculoskeletal Tissue Bank	Rome, Italy	Medical Coordination Staff (dirigente medico con ruolo di coordinamento)	2012	2017
Università Cattolica del Sacro Cuore	Institute of Anatomy and Cell Biology	Rome, Italy	Assistant Professor	2007	2019
University of Pittsburgh Medical Center (UPMC)	Molecular Medicine Institute	Pittsburgh, Pennsylvania, USA	Visiting Research Associate	2003	2005

Other awards and honors

Coordinator of the Genetics Working Group of the European Reference Network for Rare Craniofacial disorders (ERN CRANIO)

ERN CRANIO representative for the European Joint Program on Rare Diseases and the Italian Ministry of Health

Italian representative of the International Craniosynostosis Consortium (USA)

Best young researcher, Italian Society of Human Genetics conference

3 High Quality Publication awards Università Cattolica del Sacro Cuore

Other CV informations

Coordinator of a research group and board-certified geneticist at the UO1. Author of >100 scientific publications, including 77 on peer-reviewed indexed journals (H index 27, Tot cit >2600, total IF: 380). PI in scientific grants from the NIH, Italian Ministry of Health (GR2012), Region Latium, AFM-Telethon foundation, Università Cattolica del Sacro Cuore. Invited speaker and keynote lecturer and member of faculty/scientific committee in over 30 international meetings and advanced training events. Member of the editorial board of different international scientific journals, including Advances in Regenerative Medicine, Frontiers in Cellular Neuroscience, Frontiers in Neuroscience, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, Applied Sciences.

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
-------	------	-----	-----	------	-----	------	--------	-----

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Lim mineralization protein is involved in the premature calvarial ossification in sporadic craniosynostoses	Article	474-484	52	2013	10.1016/j.bone.2012.09.004	22982077	26	F
Gene expression profiling as a tool to investigate the molecular machinery activated during hippocampal neurodegeneration induced by trimethyltin (TMT) administration	Review	16817-16835	14	2013	10.3390/ijms140816817	23955266	29	F
Adipose-derived mesenchymal cells for bone regeneration: State of the art	Review	416391	2013	2013	10.1155/2013/416391	24307997	73	L
Spinal fusion in the next generation: Gene and cell therapy approaches	Review	406159	2014	2014	10.1155/2014/406159	24672316	19	L
Bone substitution in spine fusion: The past, the present, and the future	Book Chapter (Scopus indexed)	311-331	311-331	2014	10.1007/978-1-4471-5280-4	not available, indexed on Scopus	3	L
Osteogenic and neurogenic stem cells in their own place: Unraveling differences and similarities between niches	Review	455	9	2015	10.3389/fncel.2015.00455	26635534	14	F
Qualitative and quantitative differences of adipose-derived stromal cells from superficial and deep subcutaneous lipoaspirates: A matter of fat	Article	1076-1089	17	2015	10.1016/j.jcyt.2015.04.004	26002819	38	L
In vitro validation of a closed device enabling the purification of the fluid portion of liposuction aspirates	Article	1157-1167	137	2016	10.1097/PRS.00000000000002014	26741887	19	L
Lipoaspirate fluid proteome: A preliminary investigation by LC-MS top-down/bottom-up integrated platform of a high potential biofluid in regenerative medicine	Article	1015-1026	37	2016	10.1002/elps.201500504	26719138	15	L
Genetic advances in craniosynostosis	Review	1406-1429	173	2017	10.1002/ajmg.a.38159	28160402	73	F
Adipose-derived stem cell therapies for bone regeneration	Review	677-689	17	2017	10.1080/14712598.2017.1315403	28374644	47	L
Schizophrenia and Human Self-Domestication: An Evolutionary Linguistics Approach	Article	162-184	89	2017	10.1159/000468506	28463847	27	L
BBS9 gene in nonsyndromic craniosynostosis: Role of the primary cilium in the aberrant ossification of the suture osteogenic niche	Article	58-70	112	2018	10.1016/j.bone.2018.04.013	29674126	12	L
Gli1 and axin2 are distinctive markers of human calvarial mesenchymal stromal cells in nonsyndromic craniosynostosis	Article	1-19	21	2020	10.3390/ijms21124356	32575385	14	L
Rising roles of small noncoding RNAs in cotranscriptional regulation: In silico study of miRNA and piRNA regulatory network in humans	Article	482	11	2020	10.3390/genes11050482	32365489	6	L
Basic and preclinical research for personalized medicine	Review	354	11	2021	10.3390/jpm11050354	33946634	4	F
Challenges and innovations in osteochondral regeneration: Insights from biology and inputs from bioengineering toward the optimization of tissue engineering strategies	Review	17	12	2021	10.3390/jfb12010017	33673516	10	L

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Shaping modern human skull through epigenetic, transcriptional and post-transcriptional regulation of the RUNX2 master bone gene	Article	21316	11	2021	10.1038/s41598-021-00511-3	34716352	5	L
Personalized bone reconstruction and regeneration in the treatment of craniosynostosis	Review	2649	11	2021	10.3390/app11062649	not available, indexed on Scopus	4	L
Translating Material Science into Bone Regenerative Medicine Applications: State-of-The Art Methods and Protocols	Review	9493	23	2022	10.3390/ijms23169493	36012749	0	L

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

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Commission - FLAG-ERA	Università Cattolica del Sacro Cuore	2019	MAXillofacial bone Regeneration by 3D-printed laser-activated Graphene Oxide scaffolds [acronym: MARGO]	Collaborator	450.000,00	https://www.flagera.eu/wp-content/uploads/2020/06/FLAG-ERA_JTC2019_GRA-ARI_MARGO.pdf
Italian Ministry of University and Research (MUR)	Università Cattolica del Sacro Cuore	2019	Immunomodulatory properties of the Amniotic Stromal cell SEcretome: from Multi-omics profiling to nanotechnology-aided delivery for controlled release in osteoarthritis [Acronym ASSEMBLe]	Collaborator	200.000,00	https://prin.mur.gov.it/Iniziativa/Detail?key=7MjZVWRaDOXJItXBApiJyw%3D%3D
Italian Association for Cancer Research (AIRC)	Università Cattolica del Sacro Cuore	2020	A Graphene-Based 3D-Printable Scaffold with Photothermal Effect for Tumor Therapy and Bone Regeneration	Collaborator	94.000,00	https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigat-or-grant
Regione Lazio - Intervento per il rafforzamento della ricerca e innovazione nel Lazio - incentivi per i dottorati di innovazione per le imprese e per la PA	Università Cattolica del Sacro Cuore	2021	Studio della RIGenerazione tissutale in condizioni Estreme: ruolo della microgravità e della pressione sull'omeostasi delle nicchie STAminali (RIGESTA)	Coordinator	40.000,00	https://www.lazioeuropa.it/bandi/po-fse-avviso-pubblico-intervento-per-il-rafforzamento-della-ricerca-e-innovazione-nel-lazio-incentivi-per-i-dottorati-di-innovazione-per-le-imprese-e-per-la-pa-annualita-2022/
European Commission	Università Cattolica del Sacro Cuore	2021	Living Impact on Fetal Evolution: Shelter - Analyze - Validate - Empower Regulations, LIFESAVER	Collaborator	450.000,00	https://lifesaverproject.eu/

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Regione Lazio - LazioInnova, Bando Progetti di Gruppi Di Ricerca 2020	Università Cattolica del Sacro Cuore	2021-2023	BIOinchiostrati per la cranioplastica ricostruttiva personalizzata in età pediatrica: modulazione della NICcHia staminalE osteogenica calvariale, BIONiche [ID A0375-2020-36576]	Coordinator	132.000,00	https://roma.unicatt.it/facolta/medicina-echirurgia-progetti-diguppi-di-ricerca-2020-regione-lazio
AFM-Telethon (France)	Università Cattolica del Sacro Cuore	2021-2023	Personalized non-invasive nanotherapy of Crouzon syndrome through FGFR2 gene knock-down by recombinant human ferritin based targeted siRNA delivery [ID 23607]	Coordinator	95.000,00	https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/media/documents/Liste%20des%20financements%20en%202021.pdf
Regione Lazio - LazioInnova (KETs - Progetti Integrati per Tecnologie Abilitanti)	Università Cattolica del Sacro Cuore	2018-2020	Impianti a base di compositi innovativi per applicazioni in CRANIoplastica: dall'elaborazione delle immagini tomografiche alla realizzazione del prototipo mediante Manifattura Additiva (Acronimo: CRANIMA). Role: co-PI - LOCAL COORDINATOR; (PI: GELCO S.r.l)	Coordinator	158.000,00	https://roma.unicatt.it/facolta/medicina-echirurgia-progetto-CRANIMA
National Institutes of Health (NIH) - National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR)	Università Cattolica del Sacro Cuore	2014-2018	Nonsyndromic craniosynostosis: Phenotype/Genotype Study (2R02DE016886-06A1). Role: co-PI, LOCAL COORDINATOR (PI: Simeon Boyadjiev Boyd).	Coordinator	99.000,00	https://health.ucdavis.edu/pediatrics/boydgenetics-lab/icc.html
European Commission 7th Framework Program	Università Cattolica del Sacro Cuore	2011-2014	Composite phenotypic triggers for bone and cartilage repair (OPHIS)	Collaborator	250.000,00	https://first.arter.it/_aster_/viewNews/22533/ophiscompositemphenotypic-triggersfor-bone-andcartilage

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: CINALLI

First Name: GIUSEPPE

Last name at birth:

Gender: M

Title: RU Coordination, case selection, patient enrollment, surgical procedures; biobanking

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: italiana

Place of Birth: napoli

Date of birth: 16/06/1961

Official H index (Scopus or Web of Science): 44.0

Scopus Author Id:56219702700

ORCID ID:0000-0002-7797-8483

RESEARCH ID:AAC-3889-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) Santobono Pausilipon

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dip. Neuroscienze e Riabilitazione - UOC Neurochirurgia Pediatrica

Street: Via Mario Fiore n.6

Postcode / Cedex: 80129

Town: Napoli

Phone:00393356845214

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Napoli Federico II, Naples, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and surgery	1980	1986
Università di Napoli Federico II, Naples, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurosurgery	1987	1991

Personal Statement:

The project aims to improve craniofacial bone reconstruction by implementing a personalized approach based on a modular pipeline for improved tissue engineering. I am Director of Neurosurgery Unit and I am involved in the diagnosis and treatment of all pediatric onset pathologies. I will contribute with case study selection, through accurate patient phenotyping and enrollment, hence providing additional biospecimens for the cellular modeling. I am developing a biobank dedicated to paediatric craniofacial malformation and will also contribute to establishing the project pipeline through a constant interaction with UO1 to improve the tissue collection and cell isolation protocols through standard operating procedures.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
AORN Santobono-Pausilipon Department of Neuroscience, Department of Neuroscience, Neurosurgery	Department of Neuroscience - Unit of Pediatric Neurosurgery	Naples, Italy	Director of department Head of the Unit of Pediatric Neurosurgery	2008	2031
AORN Santobono-Pausilipon	Pediatric Neurosurgery	Naples, Italy	Dirigente Medico	1999	2007
Necker-Enfants Malades	Pediatric Neurosurgery	Paris, France	Attachè- Chef	1997	1998
Necker-Enfants Malades	Department of Pediatric Neurosurgery	Paris, France	Chef de Clinique - Assistant	1993	1997

Other awards and honors

Member of scientific societies of pediatric Neurosurgery (SFN, ISRHSB, ESPN, ISPN); International Study Group on NeuroEndoscopy). He is member of Editorial Board (Journal of Pediatric Neurosurgery, Child's Nervous System, World Neurosurgery). MEDEX travelling fellowship of the American Hospital of Paris (1993); Travelling Fellowship of the Italian Ministry of University, Scientific and Technological Research (1990); C.I.E.S. Travelling Fellowship of the French Government (1989).

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 - PNRR: M6/C2_CALL 2022	AORN Santobono-Pausilipon	2022	Biobank for Craniosynostosis and Faciocraniosynostosis: a rare pediatric congenital craniofacial disorder	Coordinator	1.000.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_2_file.pdf
Regione Campania	AORN Santobono-Pausilipon	1987	Research in Cerebro vascular pathology	Collaborator	100,00	Grant 4120

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: SPENNATO

Last name at birth: Spennato

First Name: PIETRO

Gender: M

Title: Case selection, patient enrollment, surgical procedures; supervision of biobanking procedures.

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Napoli

Date of birth: 14/06/1975

Official H index (Scopus or Web of Science): 22.0

Scopus Author Id:55958987000

ORCID ID:0000-0001-7758-8605

RESEARCH ID:GCV-7195-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) Santobono Pausilipon

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dip. Neuroscienze e Riabilitazione - UOC Neurochirurgia Pediatrica

Street: via Mancone, 33

Postcode / Cedex: 81031

Town: Napoli

Phone:+393289486678

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Seconda Università degli Studi di Napoli, Naples, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1993	1999
Seconda Università degli Studi di Napoli, Naples, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurosurgery	1999	2004

Personal Statement:

The project aims to improve skull and craniofacial bone reconstruction by implementing a personalized approach based on a modular pipeline for improved tissue engineering. The strategy will be personalized based on different disease conditions and patients morbidities and specific characteristics, relying on an accurate multi-omic profiling of the patient-specific tissue environment. As a skilled neurosurgeon with unique expertise in pediatric neurosurgical disease I will contribute to patient selection and enrollment, and assist in biobanking procedure optimization to establish a standardized pipeline of processes.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Royal Liverpool Children's Hospital NHS Trust, Alder Hey, Eaton Road and Walton Centre for Neurology and Neurosurgery NHS Trust	Department of Neurosurgery and Pediatric Neurosurgery	Liverpool, UK	Clinical Fellow	2003	2003
ASL SA1	Department of Pediatric Neurosurgery	Nocera Inferiore (SA), Italy	Locum physician	2005	2005
AO San Sebastiano	Department of Neurosurgery	Caserta, Italy	locum physician	2005	2006
AORN San Giuseppe Moscati	Department of Neurosurgery	Avellino, Italy	Physician, tenured position	2006	2007
AORN Santobono-Pausilipon	Department of Pediatric Neurosurgery	Naples, Italy	Physician, permanent position (Dirigente Medico di I livello a tempo indeterminato)	2007	2044

Other awards and honors

Dr. Pietro Spennato is a skilled neurosurgeon with unique expertise in pediatric neurosurgical disease.

He is member of scientific committees/advisory boards of international societies and workgroups: Società Italiana di Neurochirurgia, Member of Ethical Committee AORN Cardarelli and AORN Santobono-Pausilipon of Naples, from 2017 to 2021. Member of the scientific Committee AORN Santobono-Pausilipon from 2013 to present.

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	AORN Santobono-Pausilipon	2022	Biobank for Craniosynostosis and Faciocraniosynostosis: a rare pediatric congenital craniofacial disorder	Collaborator	1.000.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_2_file.pdf
Società Italiana di Neurochirurgia/ Tekmed	AORN Santobono-Pausilipon	2013	Pseudotumor Cerebri	Coordinator	5.000,00	not available

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: PIERAGOSTINO

First Name: DAMIANA

Last name at birth:

Gender: F

Title: RU Coordination, supervision of experimental activities, cellular characterization and immunophenotyping, proteomic and metabolomic profiling, structural modeling for drug design.

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Pescara

Nationality: Italiana

Date of birth: 10/08/1981

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

Scopus Author Id: 16203614800

ORCID ID: 0000-0003-1015-3484

RESEARCH ID: DYK-8920-2022

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti e Pescara

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Centro Studi e Tecnologie Avanzate

Street: Via Dei Vestini

Postcode / Cedex: 66100

Town: Chieti

Phone: +393208534019

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University G.d'Annunzio, Chieti, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Chemistry and Pharmaceutical Technology	2000	2005
University G.d'Annunzio, Chieti, Italy	PhD	Functional Neuroimaging: from cells to systems. Proteomics approaches for biomarkers search in Multiple Sclerosis biofluids.	2005	2009

Personal Statement:

The project aims to develop a novel tissue engineering pipeline implementing drug design and delivery systems into mouldable hydrogel-based bioinks for craniofacial reconstruction. I holds a documented expertise in biomarkers identification using state-of-the-art of omics techniques, therefore I will supervise all the proteomics and metabolomic profiling experiments of the operative unit on the biospecimens. In these activities I will also rely on the results obtained in studying pharmacological effects of functionalized biomaterials on tissues and cultured cells, thanks to a EU funded project, for which I serve as the Italian PI.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University G.d'Annunzio Chieti e Pescara	Department of Innovative Technologies in Medicine and Dentistry - Laboratory of Analytical Biochemistry- Center for Advanced Studies and Technology (CAST)	Chieti, Pescara	Associate Professor	2022	2050
University G.d'Annunzio Chieti e Pescara	ANALYTICAL BIOCHEMISTRY	Chieti, Italy	Post Doc research fellow	2011	2021
University G.d'Annunzio Chieti e Pescara	ANALYTICAL BIOCHEMISTRY	Chieti, Italy	PostDoctoral REsearch Fellow	2013	2018
University G.d'Annunzio Chieti e Pescara	ANALYTICAL BIOCHEMISTRY	Chieti, Italy	Assistant Professor	2018	2021

Other awards and honors

1. 4 TRAVEL GRANT ECTRIMS/AINI/Itpa
2. Poster Prize Italian Proteomics Association
3. Mention of praise in neuroscience's studies

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Commission - MARIE SKLODOWSKA-CURIE ACTIONS Innovative Training Networks (ITN) Call: H2020-MSCA-ITN-2018	University G.d'Annunzio, Chieti, Italy	2018	Novel Biomaterial-based Device for the Treatment of Progressive MS - An Integrated Pan- European Approach (PMSMatTrain) Project Code (813263). [PI of the Italian Unit]	Collaborator	4.120.264,00	https://cordis.europa.eu/project/id/813263

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: MARCHISIO

First Name: MARCO

Last name at birth:

Gender: M

Title: Collaboration in cellular modeling, cell characterization and immunophenotyping, functional in vitro assays.

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Ferrara

Date of birth: 30/03/1965

Official H index (Scopus or Web of Science): 32.0

Scopus Author Id:56359961700

ORCID ID:0000-0003-3058-3422

RESEARCH ID:FZW-7991-2022

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti e Pescara

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Centro Studi e Tecnologie Avanzate

Street: Via Polacchi,11-13

Postcode / Cedex: 66100

Town: Chieti

Phone:+393393696603

Phone 2: 3393696603

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of FERRARA, Ferrara, Italy	PhD	Cellular and Molecular Biology - INOSITIDE-DEPENDENT MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED IN THE RETINOID-INDUCED GRANULOCYTOCYTIC DIFFERENTIATION OF HL-60 CELLS	1997	1998
University of FERRARA	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Biological Sciences - MAster of Science (Proliferative effect of the HIV-TAT protein)	1989	1995

Personal Statement:

The project aims to develop a novel tissue engineering pipeline implementing drug design and delivery systems into mouldable hydrogel-based bioinks for craniofacial reconstruction. I will contribute to the project activities focusing on multimodal cellular characterization, based on my expertise and research facilities available in my institutions. I hold a detailed knowhow on functional proteomics, including immunochemical, immunocytochemical and immunohistochemical analysis, positive and negative modulation of protein expression, specific enzymatic activity assays and cell phenotyping using flow cytometry, high-speed cell sorter flow cytometry and quantitative imaging flow cytometry.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University G.d'Annunzio Chieti e Pescara	Department of Medicine and Aging Sciences	Chieti, Italy	Full professor of Human Anatomy	2019	2040
University G.d'Annunzio Chieti e Pescara	Department of Medicine and Aging Sciences	Chieti, Italy	Associate professor of Human Anatomy	2006	2019
University G.d'Annunzio Chieti e Pescara	Department of Medicine and Aging Sciences	Chieti, Italy	Assistant professor of Human Anatomy	2004	2006
Fondazione Università G.d'Annunzio Chieti e	Center from Excellence on Aging	Chieti, Italy	Appointed researcher	2002	2004
Uniformed Services University of the Health Sciences	Department of Pathology	Bethesda, Maryland, USA	Visiting Fellow	2000	2001

Other awards and honors

1997 - Short-term fellowship (Consiglio Nazionale delle Ricerche, Italy), Babraham Institute, Cambridge, UK.

1999 - Young researchers project award from University of Ferrara, Italy.

2001 - FIRC fellowship for cancer research (USUHS, Bethesda, Maryland, USA)

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of University and Research (MIUR)	University G.d'Annunzio Chieti-Pescara	2005	Nuclear events regulating cell cycle progression: role of PKC alpha and delta, Prot 2005055737_004	Collaborator	224.000,00	https://prin.mur.gov.it/
Cystic Fibrosis Research Foundation - ONLUS, Italy	University G.d'Annunzio Chieti-Pescara	2013	The role of vascular endothelium in cystic fibrosis inflammation. cod. FFC#19/2013 (coordinator of research unit)	Collaborator	62.000,00	https://www.fibrosicitaricerca.it/progetto/ffc-19-2013-il-ruolo-dell'endotelio-vascolare-nell'infiammazione-della-fibrosi-cistica/
Cystic Fibrosis Research Foundation - ONLUS, Italy	University G.d'Annunzio Chieti-Pescara	2012	The role of vascular endothelium in cystic fibrosis inflammation. cod. FFC #17/2012 (Research Unit coordinator)	Collaborator	70.000,00	The role of vascular endothelium in cystic fibrosis inflammation. cod. FFC #17/2012

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: MANFUSO

First Name: ALFONSO

Last name at birth:

Gender: M

Title: RU coordination, case selection, patient enrollment and surgical procedures, biospecimen collection.

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Vico Equense

Date of birth: 25/09/1984

Official H index (Scopus or Web of Science): 6.0

Scopus Author Id:56181555100

ORCID ID:0000-0002-1560-2069

RESEARCH ID:AAJ-7554-2020

Contact address

Current organisation name: Policlinico di Bari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: D.A.I. Emergenza ed Urgenza - UOC Chirurgia Maxillo-Facciale

Street: Piazza Giulio Cesare 11

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393294721820

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi Tor Vergata, Facoltà di Medicina e Chirurgia. Rome, Italy	PhD	Neuroscience	2018	2021
Università degli Studi di Napoli Federico II	Specialization / Specializzazione	Maxillofacial surgery	2011	2017
Università degli Studi di Napoli Federico II; Naples, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2005	2011

Personal Statement:

The project aims to develop a novel tissue engineering pipeline implementing drug design and delivery systems into mouldable hydrogel-based bioinks for craniofacial reconstruction. I hold a detailed clinical experience in maxillofacial surgery, covering a broad area of clinical indications: oncology and head and neck reconstruction, traumatology and orthognatic surgery, oral surgery, nasal deformity surgery. I will contribute to the project by implementing case selection and enrollment, for tissue collection aimed at procuring tissue specimens for omics characterization and drug identification and cellular modeling.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ISTITUTO NAZIONALE TUMORI IRCCS FONDAZIONE G. PASCALE	UO di Otorinolaringoiatria	Naples, Italy	COnsultant	2021	2023
OSPEDALE VITO FAZZI	UO Otorinolaringoiatria	Lecce, Italy	Expert consultant	2019	2023
Onlus "Sol Y Luna"	none	IQUITOS - PERÚ	Expert consult	2017	2023
IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale	SAN GIOVANNI ROTONDO (FG), Italy	Medical Executive	2021	2022
IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale	SAN GIOVANNI ROTONDO (FG), Italy	Medical Executive, consultant	2020	2022
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI	UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale	Bari, Italy	Dirigente Medico - Medical Executive	2022	2023

Other awards and honors

No. 990 surgeries, including no. 428 as I operator, no. 462 as II operator, no. 100 as third operator. Secretary and Faculty member in diverse national and international scientific events, including: national SICMF congress 2019; reconstructive surgery masterclasses. Member of the Italian Society of Maxillofacial Surgery (SICMF) since 2013

- Member of the European Society of Maxillofacial Surgery (EACMF) since 2017
- Member of the Italian Association of Aesthetic Facial Surgery (AICEF) since 2017

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Commission - Horizon 2020	IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, FG)	2020	BD4QoL - Big Data Models and Intelligent tools for Quality of Life monitoring and participatory empowerment of head and neck cancer survivors [Grant agreement ID: 875192]	Collaborator	4.985.975,00	https://cordis.europa.eu/project/id/875192

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: cozzolino

First Name: angela maria

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaboration in cellular modeling, biobanking

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 05/08/1984

Place of Birth: STIGLIANO

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

Scopus Author Id:24775229900

ORCID ID:0000-0002-3981-0639

RESEARCH ID:ABD-2576-2020

Contact address

Current organisation name: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dip.Neuroscienze, Organi di Senso e Torace - UOC Neurochirurgia Infantile

Street: Largo Agostino Gemelli, 8

Postcode / Cedex: 00168

Town: ROMA

Phone:+393493173934

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Cellular & Molecular Biology	2003	2006
Sapienza Università di Roma, Rome Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Genetics & Molecular Biology	2006	2008
Università degli Studi 'G. d'Annunzio' Chieti - Pescara	Specialization / Specializzazione	Medical Genetics	2009	2014

Personal Statement:

The project aims to develop a novel tissue engineering pipeline to produce hydrogel-based bioinks for craniofacial reconstruction that will be tested on human cell models for in vitro validation. I am a biologist, specialized in medical genetics, with a solid background in mesenchymal stromal cell biology, currently serving as coordinator of sample conservation and distribution at the UO1 Biobank. I will contribute to cell model establishment in line with biobanking procedures, ensuring access to high-quality bioresources that comply with ethical and regulatory requirements.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università di Roma Sapienza	Department of Cellular Biotechnologies and Haematology. Umberto I Hospital	Rome, Italy	PostGraduate research fellow (FIRC research fellowship "G. Ferraresi")	2010	2012
UNIVERSITA' DI ROMA SAPIENZA	Department of Cellular Biotechnologies and Haematology. Umberto I Hospital	Rome, Italy	Research Fellow	2013	2013
IRCCS Lazzaro Spallanzani	U.O. "Unit of Gene Expression and Experimental Hepatology"	Rome, Italy	TEMPORARY POSITION RESEARCHER	2014	2014
UNIVERSITA' DI ROMA SAPIENZA	Department of Cellular Biotechnologies and Haematology. Umberto I Hospital	Rome, Italy	Research Fellow	2015	2016
ABBVIE	ONCOLOGY UNIT	Rome, Italy	ONCOLOGY DIAGNOSTIC CUSTOMER MANAGER	2018	2019
MSD	ONCOLOGY UNIT	Rome; Italy	ONCOLOGY DIAGNOSTIC CUSTOMER MANAGER	2019	2020
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS	Research Biobank for Personalized Medicine	Rome, Italy	Staff Biologist, Permanent position	2020	2054

Other awards and honors

Dr. Cozzolino is a biologist and specialized medical geneticist. Her background is focused on cellular biology, specifically in mesenchymal cell differentiation and stem cell. During her work, she has gained experience in studying the molecular mechanisms underlying tumorigenesis. She is currently working as the coordinator of sample conservation and distribution at the Biobank-FPG. TRIENNIAL FIRC NATIONAL FELLOWSHIP FOR YOUNG RESEARCHER (2010-2012)

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	-

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

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

Last Name: Lo Cascio

First Name: Ettore

Last name at birth:

Gender: M

Title: Protein modeling and in silico analyses for drug design; collaboration in nanoparticle design and optimization

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Termini Imerese

Date of birth: 04/11/1995

Official H index (Scopus or Web of Science): 3.0

Scopus Author Id:57219087994

ORCID ID:0000-0003-2597-5624

RESEARCH ID:DDV-3712-2022

Contact address

Current organisation name: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dip.Neuroscienze, Organi di Senso e Torace - UOC Neurochirurgia Infantile

Street: Largo F. Vito,1

Postcode / Cedex: 00168

Town: Roma

Phone:+393807952911

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Ferrara, Ferrara	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pharmaceutical Chemistry and Technology	2014	2019
Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome Italy	PhD	Experimental and translational medicine	2019	2023

Personal Statement:

The project aims to develop a novel tissue engineering pipeline implementing drug design and delivery systems into mouldable hydrogel-based bioinks for craniofacial reconstruction. I am a computational biochemist experienced in the conformational dynamics of biomolecules and their interactions with small molecules. I will contribute to the design of novel bioactive compounds implementing molecular modelling, molecular dynamics simulations, enhanced sampling, and data analysis in the project pipeline.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università Cattolica del Sacro Cuore	Dipartimento di Scienze Biotecnologiche di Base, Cliniche Intensivologiche e Perioperatorie / Laboratory of Computational Biochemistry	Rome, Italy	PostDoctoral Research Fellow	2023	2023

Other awards and honors

Dr Lo Cascio is a Computational Biochemist interested in the conformational dynamics of biomolecules and their interactions with small molecules. In this sense, in his Ph.D. project used computational chemistry to design novel compounds to be used as a treatment for ischemia reperfusion injury, which has provided a versatile skillset including Molecular Modelling, Molecular Dynamics Simulations, Enhanced Sampling, and Data Analysis.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Region Lazio - Lazioinnova	Università Cattolica del Sacro Cuore	2020	PROCOVID Design and synthesis of PDZ PALS1 hyperaffin mutants for COVID 19 viral capsid protein E for the development of new rapid diagnostic tools	Collaborator	147.000,00	https://www.lazioeuro.pa.it/bandi/por_fesr_progetti_di_gruppi_di_ricerca_2020-689/

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

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

Last Name: CICALINI

First Name: ILARIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Collaboration in structural modeling for drug design, proteomic and metabolomic profiling

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Popoli

Date of birth: 13/05/1990

Official H index (Scopus or Web of Science): 9.0

Scopus Author Id:57163929000

ORCID ID:0000-0002-9792-2225

RESEARCH ID:AAB-7120-2019

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti e Pescara

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Centro Studi e Tecnologie Avanzate

Street: Università G. d'Annunzio, Via dei Vestini

Postcode / Cedex: 66100

Town: Chieti

Phone:+393471324287

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University G. D'Annunzio of Chieti-Pescara, Via dei Vestini 31, Chieti, Italy	PhD	Medical Biotechnology	2015	2019
University G. D'Annunzio of Chieti-Pescara, Via dei Vestini 31, Chieti, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pharmaceutical Chemistry and Technology	2009	2015

Personal Statement:

The project aims to develop a novel tissue engineering pipeline implementing drug design and delivery systems into mouldable hydrogel-based bioinks for craniofacial reconstruction. Based on my expertise I will contribute to the project activities within the UO3 staff. In particular, I will perform proteomics and metabolomics experiments, developing appropriated methods and above all she will perform data integration by using of ad-hoc bioinformatics software. I have gained experience in the field of untargeted and targeted proteomics and metabolomics approaches based on mass spectrometry on numerous biological matrices applied to biomarker discovery approaches of complex pathologies such as multiple sclerosis and metabolic diseases.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University G. D'Annunzio of Chieti-Pescara	Laboratory of Analytical biochemistry and proteomics	Center of Advanced studies and technologies (CAST)- ex CeSI.Met, Chieti, Italy	REsearch Fellow	2021	2023
University G. D'Annunzio of Chieti-Pescara	Laboratory of Analytical biochemistry and proteomics	Center of Advanced studies and technologies (CAST)- ex CeSI.Met, Chieti, Italy	Research Fellow	2019	2021

Other awards and honors

DSM-SCI 2020 young researcher award in memory of Giovanni Sindona (2020), assigned by the Italian Chemical Society-Mass Spectrometry Division (DSM-SCI); Early Career Researcher Award by the Italian Proteomics Association (ItPA): First classified for best POSTER entitled "Untargeted metabolomic investigation in peripheral blood of patients with advanced rectal cancer as a tool to investigate potential early biomarkers to predict response to chemoradiotherapy" at XVI congress of ItPA

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	-	-	-	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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.11 Additional Research Collaborators n. 4 - Under 40 to hire

Last Name: ASSUNTO

Last name at birth: Assunto

First Name: ANTONIA

Gender: F

Title: Collaboration in cellular model establishment and molecular profiling

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Villaricca

Date of birth: 15/03/1985

Official H index (Scopus or Web of Science): 2.0

Scopus Author Id:6506832202

ORCID ID:0009-0000-4921-1229

RESEARCH ID:CBY-5545-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) Santobono Pausilipon

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dip. Neuroscienze e Riabilitazione - UOC Neurochirurgia Pediatrica

Street: Via Pascoli

Postcode / Cedex: 81030

Town: Lusciano

Phone:00393209479688

Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico I; Naples, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Health biotechnology	2004	2010
Università degli Studi di Napoli Federico I, Naples, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical Biotechnology	2011	2014

Personal Statement:

The project aims to develop a novel tissue engineering pipeline implementing drug design and delivery systems into mouldable hydrogel-based bioinks for craniofacial reconstruction. Based on my expertise in genetics, cellular and molecular biology, I will contribute to the research activities within the UO2, collaborating in tissue processing, primary cell isolation and culture, and isolation of nucleic acids, proteins and metabolites from cells and tissues.

Positions and honors

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II	Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali	Naples, Italy	REsearch Contract	2016	2017
Università degli Studi di Napoli Federico II	Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche	Naples, Italy	Research Fellow (Telethon - Application Ggp16042)	2018	2020
Università degli Studi di Napoli Federico II	Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali	Naples, Italy	Research Fellow (DISMET_05_2020)	2020	2023

Other awards and honors

Dr Assunto has been focusing her research on genetics of bone and connective tissue disorders, gaining laboratory competences on cellular and molecular biology techniques.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	-	-	-	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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MARCHISIO MARCO	Wnt Signaling Behaves as a "Master Regulator" in the Osteogenic and Adipogenic Commitment of Human Amniotic Fluid Mesenchymal Stem Cells	Article	642-654	9	2013	10.1007/s12015-013-9436-5	23605563	63	O
LATTANZI WANDA	Adipose-derived mesenchymal cells for bone regeneration: State of the art	Review	416391	2013	2013	10.1155/2013/416391	24307997	73	L
cozzolino angela maria	Spike-in SILAC proteomic approach reveals the vitronectin as an early molecular signature of liver fibrosis in hepatitis C infections with hepatic iron overload	Article	1107-1115	14	2014	10.1002/pmic.201300422	24616218	9	O
PIERAGOSTIN O DAMIANA	Prostaglandin D2 synthase/GPR44: A signaling axis in PNS myelination	Article	1682-1692	17	2014	10.1038/nn.3857	25362470	46	O
CINALLI GIUSEPPE	Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups	Article	886-896	32	2014	10.1200/JCO.2013.50.9539	24493713	133	O
LATTANZI WANDA	Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice	Review	2445-2461	25	2014	10.1007/s10856-014-5240-2	24865980	717	O
cozzolino angela maria	Epigenetic control of EMT/MET dynamics: HNF4? impacts DNMT3s through miRs-29	Article	919-929	1849	2015	10.1016/j.bbagr.2015.05.005	26003733	44	O
cozzolino angela maria	Autophagy regulates hepatocyte identity and epithelial-to-mesenchymal and mesenchymal-to-epithelial transitions promoting Snail degradation	Article	e1880	6	2015	10.1038/cddis.2015.249	26355343	87	O
MANFUSO ALFONSO	Endoscopic transnasal approach and intraoperative navigation for the treatment of isolated blowout fractures of the medial orbital wall	Article	1974-1978	43	2015	10.1016/j.jcms.2015.10.007	26548529	13	O
PIERAGOSTIN O DAMIANA	An integrated metabolomics approach for the research of new cerebrospinal fluid biomarkers of multiple sclerosis	Article	1563-1572	11	2015	10.1039/c4mb00700j	25690641	50	F

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
PIERAGOSTINO DAMIANA	Unraveling the molecular repertoire of tears as a source of biomarkers: Beyond ocular diseases	Review	169-186	9	2015	10.1002/prca.201400084	25488355	64	F
SPENNATO PIETRO	Posterior fossa tumors in infants and neonates	Review	1751-1772	31	2015	10.1007/s00381-015-2783-6	26351228	15	F
SPENNATO PIETRO	Grisel Syndrome Following Adenoidectomy: Surgical Management in a Case with Delayed Diagnosis	Article	1494.e7-1494.e12	84	2015	10.1016/j.wneu.2015.04.060	25959249	16	F
SPENNATO PIETRO	The role of chemotherapy and surgical removal in the treatment of Choroid Plexus carcinomas and atypical papillomas	Article	1079-1088	31	2015	10.1007/s00381-015-2697-3	25863950	24	O
LATTANZI WANDA	Qualitative and quantitative differences of adipose-derived stromal cells from superficial and deep subcutaneous lipoaspirates: A matter of fat	Article	1076-1089	17	2015	10.1016/j.jcyt.2015.04.004	26002819	58	L
cozzolino angela maria	Modulating the Substrate Stiffness to Manipulate Differentiation of Resident Liver Stem Cells and to Improve the Differentiation State of Hepatocytes	Article	5481493	2016	2016	10.1155/2016/5481493	27057172	48	F
CICALINI ILARIA	Integration of metabolomics and proteomics in multiple sclerosis: From biomarkers discovery to personalized medicine	Review	470-484	10	2016	10.1002/prca.201500083	27061322	35	O
CICALINI ILARIA	Advances in lipidomics for cancer biomarkers discovery	Review	1992	17	2016	10.3390/ijms17121992	27916803	120	O
CINALLI GIUSEPPE	Therapeutic impact of cytoreductive surgery and irradiation of posterior fossa ependymoma in the molecular era: A retrospective multicohort analysis	Article	2468-2477	34	2016	10.1200/JCO.2015.65.7825	27269943	69	O
CINALLI GIUSEPPE	Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma	Article	1451-1460	18	2016	10.1093/neuonc/now108	27194148	71	O
MANFUSO ALFONSO	Intraoperative navigation in complex head and neck resections: indications and limits	Article	881-887	12	2017	10.1007/s11548-016-1486-0	27659282	13	O
MANFUSO ALFONSO	Management of free flap failure in head and neck surgery	Article	387-392	37	2017	10.14639/0392-100X-1376	29165433	27	O

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SPENNATO PIETRO	Giant melanotic neuroectodermal tumor of infancy (melanotic progonoma) of the head and neck: Report of a malignant case	Article	538-545	19	2017	10.3171/2016.11.PEDS16509	28291424	18	O
SPENNATO PIETRO	Initial experience with endoscopic ultrasonic aspirator in purely neuroendoscopic removal of intraventricular tumors	Article	325-332	19	2017	10.3171/2016.10.PEDS16352	28084922	20	L
CINALLI GIUSEPPE	Hydrocephalus treatment in children: Long-term outcome in 975 consecutive patients	Article	10-18	20	2017	10.3171/2017.2.PEDS16491	28430083	37	O
LATTANZI WANDA	Genetic advances in craniosynostosis	Review	1406-1429	173	2017	10.1002/ajmg.a.38159	28160402	73	F
CICALINI ILARIA	Enhanced release of acid sphingomyelinase-enriched exosomes generates a lipidomics signature in CSF of Multiple Sclerosis patients	Article	3071	8	2018	10.1038/s41598-018-21497-5	29449691	54	O
PIERAGOSTIN O DAMIANA	Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage	Review	27-34	107	2018	10.1016/j.vph.2018.01.009	29425894	38	O
CINALLI GIUSEPPE	Surgical treatment of thalamic tumors in children	Article	247-257	21	2018	10.3171/2017.7.PEDS16463	29271729	29	F
LATTANZI WANDA	A craniosynostosis massively parallel sequencing panel study in 309 Australian and New Zealand patients: findings and recommendations	Article	1061-1068	20	2018	10.1038/gim.2017.214	29215649	30	O
ASSUNTO ANTONIA	Isoform-specific NF1 mRNA levels correlate with disease severity in Neurofibromatosis type 1	Article	261	14	2019	10.1186/s13023-019-1223-1	31730495	15	F
cozzolino angela maria	YAP integrates the regulatory Snail/HNF4? circuitry controlling epithelial/hepatocyte differentiation	Article	768	10	2019	10.1038/s41419-019-2000-8	31601778	16	O
CICALINI ILARIA	Extracellular vesicles and their potential use in monitoring cancer progression and therapy: The contribution of proteomics	Review	1639854	2019	2019	10.1155/2019/1639854	31281356	47	O

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
CICALINI ILARIA	Proteomics characterization of extracellular vesicles sorted by flow cytometry reveals a disease-specific molecular cross-talk from cerebrospinal fluid and tears in multiple sclerosis	Article	103403	204	2019	10.1016/j.jprot.2019.103403	31170500	56	O
MARCHISIO MARCO	The multiverse nature of epithelial to mesenchymal transition	Review	1-10	58	2019	10.1016/j.semcancer.2018.11.004	30453041	63	O
MARCHISIO MARCO	The Characterization of Regulatory T-Cell Profiles in Alzheimer's Disease and Multiple Sclerosis	Article	8788	9	2019	10.1038/s41598-019-45433-3	31217537	65	L
MARCHISIO MARCO	Periodontal Ligament Stem Cells: Current Knowledge and Future Perspectives	Review	995-1003	28	2019	10.1089/scd.2019.0025	31017047	86	O
Lo Cascio Ettore	Improved binding of SARS-CoV-2 Envelope protein to tight junction-associated PALS1 could play a key role in COVID-19 pathogenesis	Article	592-597	22	2020	10.1016/j.micinf.2020.08.006	32891874	35	O
MARCHISIO MARCO	Neurodegenerative diseases as proteinopathies-driven immune disorders	Review	850-856	15	2020	10.4103/1673-5374.268971	31719246	33	O
PIERAGOSTINO DAMIANA	Extracellular vesicles as signaling mediators and disease biomarkers across biological barriers	Review	2514	21	2020	10.3390/ijms21072514	32260425	70	O
ASSUNTO ANTONIA	Clinical variability of neurofibromatosis 1: A modifying role of cooccurring PTPN11 variants and atypical brain MRI findings	Article	563-572	100	2021	10.1111/cge.14040	34346503	4	O
ASSUNTO ANTONIA	The SGLT2-inhibitor dapagliflozin improves neutropenia and neutrophil dysfunction in a mouse model of the inherited metabolic disorder GSDIb	Article	100813	29	2021	10.1016/j.ymgmr.2021.100813	34712576	4	O
ASSUNTO ANTONIA	RASopathies and hemostatic abnormalities: key role of platelet dysfunction	Article	499	16	2021	10.1186/s13023-021-02122-7	34857025	3	O
Lo Cascio Ettore	Structural determinants driving the binding process between PDZ domain of wild type human PALS1 protein and SLiM sequences of SARS-CoV E proteins	Article	1838-1847	19	2021	10.1016/j.csbj.2021.03.014	33758649	6	F
Lo Cascio Ettore	Novel Mixed NOP/Opioid Receptor Peptide Agonists	Article	6656-6669	64	2021	10.1021/acs.jmedchem.0c02062	33998786	4	O

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MANFUSO ALFONSO	Dyskeratosis congenita and squamous cell carcinoma of the mandibular alveolar ridge	Review	e242459	14	2021	10.1136/bcr-2021-242459	33975847	4	F
MANFUSO ALFONSO	Managing head and neck cancer patients during the COVID-19 pandemic: the experience of a tertiary referral center in southern Italy	Review	9	16	2021	10.1186/s13027-021-00352-9	33546738	6	O
ASSUNTO ANTONIA	Bone metabolism in patients with type 1 neurofibromatosis: key role of sun exposure and physical activity	Article	4368	12	2022	10.1038/s41598-022-07855-4	35288591	2	O
Lo Cascio Ettore	Mother and Daughter Carrying of the Same Pathogenic Variant in FGFR2 with Discordant Phenotype	Article	1161	13	2022	10.3390/genes13071161	35885943	0	O
Lo Cascio Ettore	Mutated axon guidance gene PLXNB2 sustains growth and invasiveness of stem cells isolated from cancers of unknown primary	Article	e16104	15	2023	10.15252/emmm.202216104	36722641	1	O

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	Yes
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	No

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

5. ANIMALS

Does your research involve animals?

No

6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY

Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?

No

Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?

No

Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?

No

7. DUAL USE

Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an

No

8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS

Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?

No

9. MISUSE

Does your research have the potential for misuse of research results?

No

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"/>



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Data-Related Questions and Data Protection

(Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.)

For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding.



Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities?



The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?



The Ministry of Health occasionally could 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?



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



Craniofacial bone reconstruction, especially in paediatric patients, is a critical challenge. Craniectomy/craniotomy is the mainstay of treatment for a wide range of conditions, including congenital malformation, traumas, and tumours. This often leaves residual bone defects, leading to unsatisfactory results, requiring cranioplasty to protect the underlying dura and brain from physical insults. Among paediatric neurosurgical procedures, cranioplasty has the worst perioperative outcomes due to the specific condition of the evolving child skull and to the limitations of extant biomaterials in use. This study aims to develop an innovative biohybrid material with tuneable rheological properties functionalized with polymeric nanoparticles for the delivery of bioactive molecules. We will implement multiomic profiling of the bone defect environment to identify druggable targets and drive drug design, hence promoting a patient-tailored bone regeneration and reducing the rate of complications.

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

Despite significant innovation in the surgical management of bone defects, the supply of autologous bone is limited, and alloplastic materials still fail to yield functional bone healing, hence craniofacial reconstruction is still burdened by high morbidity and mortality, significantly impacting on healthcare systems (Iaccarino et al, 2021). The properties of craniofacial implants (biocompatibility, bioactivity, toxicity, yield strength, flexural modulus, osteointegration), rely on the materials and on their biomimetic features (Tiberio et al, 2021; Di Pietro et al, 2022). Extant biomaterials often dislocate, particularly in paediatric patients, for whom functional bone healing imply maintaining skull elastic properties, not to constrain growth (Frassanito et al, 2017a-b, 2019). A personalized rheological and bio-inspired design would allow coping with the different

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39

 <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-POC-2023-12378222</p>	<p>Call section: Proof of concept</p>
<p>Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca</p>

clinical conditions, age and comorbidities of patients that affect osteogenic performance and risk for complications. Mouldability, along with optimized osteoinductive, angiogenic and anti-infective properties, can be achieved by exploiting hydrogel-based bioinks endowed with bioactive molecules. With their flexibility, hydrogels can "glue" and stabilize bone implants while releasing bioactive compounds at the defect site. Our preliminary data report the feasibility of using biocompatible polymeric nanoparticles as delivery systems in osteoprogenitor cells (see picture), suited for bioprinting into hydrogels.

Description and distribution of activities of each operating unit

The cross-domain expertise of the project team will enable implementing an innovative pipeline based on the following activities.

UO1 will oversee project coordination, including administrative and scientific management, and experimental activities in collaboration with the other UOs. UO1 team has a documented experience in neurosurgical procedures and translational research focusing on bone biology and somatic stem cells, craniosynostosis and tissue engineering for cranial vault reconstruction. They will perform selection and enrolment of paediatric patients undergoing craniectomy and cranioplastic surgery for craniosynostosis and brain tumours. They will collect surgical waste tissues to be used for bulk protein and metabolite extraction and for the isolation of mesenchymal stromal cells exploited for cellular modelling and in vitro testing of the engineered compounds. They will also develop polymeric nanoparticles for drug delivery, exploiting the drug design performed in synergy with UO3. This aim, they will appoint an early stage researcher (Lo Cascio) who gained expertise in in silico modeling and nanoparticle assembly at the Prof Arcovito's Laboratory (UO1). They will assemble the functionalized bioink through bioprinting of collagen-based hydrogels, through the bioprinting facility of the Gemelli Science and Technology Park (G-Step) will be key to establish the proposed pipeline.

UO2 will contribute to the case sample collection, exploited in UO1 activities, through their documented expertise and infrastructural capacity for biospecimens' collection and biobanking. UO2 research collaborators are developing a biobanking infrastructure with dedicated procedures dedicated to craniofacial malformations, including the collection of different types of biological materials as well as advanced radiological images. Their knowhow will be critical to implement optimized procedures in tissue collection and processing, to achieve a standardization of the pipeline for biomaterial production and in vitro testing on patients' samples. They will enroll an early-stage researcher to assist in laboratory procedures.

UO3 merges a broad range of basic and translational research skills, ranging from proteomic and metabolomic profiling and expression analyses, to cellular characterization through flow cytometry, and in vitro functional assays. The UO3 team can also rely on the support from a trained young researcher that will be enrolled specifically for the project activities. They will oversee cellular characterization for the model optimization, and the identification of druggable targets analysing the patient samples' proteomes and metabolomes. UO3 will also drive the design of therapeutic compounds to be identified and tested on cellular models by UO1.



UO4 will contribute to the patient selection and biospecimens' collection, implementing adult patients₂ derived biospecimens and additional clinical conditions that are not treated by the paediatric neurosurgeons at UO1 and UO2. The case sample recruited by this unit will be crucial to explore and investigate the specific molecular and microbial microenvironment in viscerocranium-bound defects and identify specific challenges and druggable targets requiring a further optimized biomaterial design to treat this site.

Our team has already designed functionalized polymeric nanoparticles able to encapsulate small molecules (gene expression modifiers, such as siRNAs and therapeutic agents) to be select

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

The first goal in the iterative working process is the assembly of a mouldable biosynthetic collagen-based polymer matrix with tunable stiffness, integrating a nano-delivery system based on functionalized PLGA-PEG-bis-sulfone nanoparticles,

 <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-POC-2023-12378222</p>	<p>Call section: Proof of concept</p>
<p>Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca</p>

through bioprinting technologies. This system will be used to deliver specific targeting moieties able to modulate the osteogenic niche, as well as anti-bacterial compounds able to reduce the risk of infection at the surgical site. PLGA is an aliphatic polyester copolymer of poly(D,L-lactic acid) (PLA) and poly(glycolic acid) (PGA), approved by the Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) for medical applications (Essa et al, 2020). Indeed, PLGA shows several advantages including a highly biocompatibility and biodegradability, good solubility, tunable particle size, regular morphology, large surface area, favorable pharmacokinetic property, sustained release capability and low toxicity (Cacciotti et al, 2018; Rocha et al, 2022). Due to these promising versatile features, PLGA-based NPs have shown an attractive potential as vehicles for therapeutic delivery of several bio-compounds. In addition, PLGA NPs can be easily modified by varying the PLA:PGA ratio, by block-polymerizing with other polymers such as PEG, and through their surface functionalization. PEG is a non-ionic synthetic polymer, that is widely used in the biomedical field owing to its hydrophilicity and safety in humans; it is classified as "Generally Regarded as Safe" (GRAS) by the FDA (El-Hammadi et al, 2022). Several studies demonstrated that incorporation of additional excipients such as PEG to the PLGA-NPs improve their solubility, minimize their aggregation caused by hydrophobic surfaces, thus enhancing their stability, delay the formation of protein corona after administration, resulting in enhanced circulation time of the NPs and finally, improve transfection efficiency and release kinetics (El-Hammadi et al, 2022). Furthermore, the PEG chain can be easily chemically modified providing PEG-reactive-site for targeting ligands. Nanoparticles of PLGA-PEG, in a variety of formulations and variations, have been shown to be able to penetrate the blood-brain barrier and thus have been used to transport drug payloads (Mares et al, 2021). In this project we will focus on a tunable setup of PLGA-PEG-bis-sulfone nanoparticles as they may be further modified using the inner cavity to upload the desired small molecule or interfering compound (even but not limiting to genetic modifiers such as siRNA), leaving the sulfone moiety able to interact with small peptide or protein domains able to favour a specific cell targeting.

Specific aim 2

Our second aim is to identify the appropriate targets for the bioactive compounds to be released by the bioink through high throughput profiling of intracellular and secretory metabolome/proteome of patient-derived specimens (tissues and cells) from surgical waste of craniofacial surgery performed by UO1, UO2 and UO4. This will enable to deepen the characterization of the cellular phenotypes and of the molecular signalling acting at the defect site. Using a large set of experimental and computational techniques shared by UO1 and UO3, we will stratify the biospecimens, according to the specificity of the patient clinical condition, age, sex, and comorbidities, and assess comparatively their immunophenotypes of the extant cellular populations, along with their proteomic and metabolomic profiles.

The regeneration of skull bones present great challenges owing to the unique architectural orientation and the need for nutrient transport. Bioactive materials with conventional porous structural designs are not satisfactory yet for the flat bone repair, especially for the critical size defects. Moreover, in children a functional bone healing must imply maintaining skull elasticity and suture homeostasis, not to constrain the growing brain underneath (Tiberio et al, 2021).

Bio-inspired structural design can effectively improve the performance of tissue regeneration of the scaffolds used in grafting techniques (Bharadwaz et al, 2020; Di Pietro et al, 2022). Indeed, the detailed knowledge of bone architecture and physiology, and of the resident osteogenic stem cell niche environment, and its alterations in pathologic conditions, are key to design a functionalized bio-hybrid compound with appropriate biomimetic features (Tiberio et al, 2021). On this regard, mesenchymal stromal cells (MSC), residing in skull bones' diploe, sutures and bone marrow cavities, represent the physiological source of bone plasticity and endogenous regeneration potential, hence suitable targets for bioactive trophic molecules and regenerative medicine strategies (Di Pietro et al, 2020). The fine balance between osteoblast and osteoclast lineages, along with the interaction with innate immunity, should be also taken into account in bone remodelling/healing. Hence, the complete knowledge of the signaling and molecular pathways mediating this active crosstalk will guide the bio-inspired design.

The molecular profiling is indeed meant to allow generating patient-tailored and disease-specific druggable molecular signatures to be exploited in drug design. Two key aspects will be always considered: i) the specific signals (activin/BMP



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

cascade, ERK signaling, MAPK, RUNX2, RANK-RANKL signalling, among others) to be targeted to tune inflammation, osteogenesis and angiogenesis, towards a functional healing process; ii) the selection of the appropriate cellular phenotypes to be targeted via the identification of specific receptors (e.g. FGFR, NOTCH, TGFBR, VEGFR, ACVR1, SMO and FRZ, among others) that are over-expressed or that may be identified on cell surface.

According to this specific aim the consortium will develop shared procedures and operative standards for cell isolation and biobanking, specifically counting on the leading expertise of UO2, and on the extant cell and tissue repository available at the UO1 facility. The ideal pipeline will start from the patient recruitment of UO1, UO2 and UO4, will continue with optimized transferring procedure of the biological specimens to the UO1 and UO3 that, after a deep characterization will give back final information to UO2 for implement functional and phenotype data associated to the biobanked specimens.

Specific aim 3

The third aim is to challenge and pre-validate in vitro the selected delivery of the designed drugs/gene modifiers mediated by the engineered bioink in patient-derived 2D culture model systems. Somatic stem cells and progenitors are widely exploited to study disease pathophysiological mechanisms and for preliminary drug testing in vitro (Lattanzi et al, 2021). Thus, we will exploit the co-culture systems based on mesenchymal stromal cells and osteoprogenitors, and on hybrid co-culture systems involving angiogenic, osteoclastogenic and immune cells. We aim to achieve a technology readiness level 4 (i.e. component and/or breadboard validation in laboratory environment) through a systematic set of validation experiments. We will test the uptake of NPs by the different cell populations obtained from patients' samples and the release dynamics of the drug/gene modifiers in the extracellular and/or intracellular environment. Functional studies will be used to assess the biocompatibility and immunogenicity of the bioink, along with its osteogenic, angiogenic effects exploited by the released bioactive compounds. Also, antibacterial effects of the NP-doped bioink will be assessed using ad hoc cultures of opportunistic pathogens' strains (including Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Enterococcus faecalis and Pseudomonas aeruginosa, among others) (Nisyrios et al, 2020).

Upon achieving this aim, we will obtain a pre-prototype pipeline of custom-made tissue engineering biocomposite for craniofacial bone reconstruction in diverse conditions and disease groups.

Experimental design aim 1

T1.1 - Hydrogel synthesis and rheological characterization (Months 0-6)

T1.1.1: Gelatin-methacrylamide (GelMA)-based hydrogels are exploited in musculoskeletal tissue engineering, as they can be biochemically modified to finely tune their pseudo-plasticity and yield stress, and functionalized to implement drug delivery for improved biological properties [Melchels et al, 2014; Jahanmard et al, 2023]. This collagen-based hydrogel is enriched with cell-binding motifs and matrix-metalloproteinase degradation sites, ensuring tissue adhesion, osteoconductivity, osteointegration and bioresorbability. The GelMA will be chemically enriched with: i) adhesive molecules (e.g. alginate-based or ion releasing inorganic compounds), if needed, to increase the adhesion to implantable materials used in craniofacial reconstruction; ii) thiol-based non-cleavage-type photoinitiators (e.g. eosinY combined with triethanolamine and vinyl caprolactam) to enable visible light-activated crosslinking and minimize the safety concerns of UV light. Photo-crosslinking will be achieved through a portable visible light device (420-480 nm) to induce the jellification of the bioink (Sharifi et al, 2021).

T1.1.2: The physical properties (morphology, viscoelastic properties, stiffness, resistance to an applied stress) of the different GelMA compounds will be analyzed as previously described (Chronopoulou et al, 2021). The adhesive properties of the GelMA will be measured by lap-shear strength tests in dry conditions (Han et al, 2021).

T1.2. Assembly of the nanopolymeric delivery systems (Months 3-22)

T1.2.1: NP assembly and physico-chemical characterization (U1). Biocompatible PLGA-PEG NPs will be synthesized and functionalized with bis-sulfone for binding targeting moieties on the surface. The synthesis involves PLGA activation, PLGA-PEG conjugation, bis-sulfone activation, and PLGA-PEG-bis-sulfone conjugation. The PLGA/PEG ratio will be adjusted for the hydrophobicity/hydrophilicity payload. Bis-sulfone is used for selective and efficient PEGylation of protein's disulfide



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

bond or to conjugate His-tagged protein/peptides according to standardized methods (El-Hammadi et al, 2022), to implement either specific cell targeting or antimicrobial agents. HPLC will be used to validate the biosynthetic reaction; DLS, NTA, and SEM will define the morphological and ultrastructural properties of the final construct; Surface Plasmon Resonance will validate target recognition.

T1.2.2: NP loading with drug and bioactive compounds selected in T2. NPs will be formulated based on the compounds to be encapsulated. Nanoprecipitation and single emulsion will be exploited for hydrophobic payloads, while double-emulsion solvent evaporation technique (w1/o/w2) will be employed for hydrophilic payloads (Rocha et al, 2022).

T1.3. Functional characterization and optimization of the biohybrid GelMA-NP compound (Months 8-24)

T1.3.1. GelMA-NP hybrid compound assembly will be achieved through extrusion printing according to standardized production pipelines, at the GStep 3D bioprinting facility of UO1 (<https://gstep.policlinicogemelli.it>). The hydrogel and the NP suspension will be dispensed through separate nozzles, in 2D and 3D patterns with 100-1000nm feature sizes, under pressure and temperature control. Scalar NP concentrations will be used and then evaluated in T1.3.2.

T1.3.2. NP integrity and release dynamics will be studied at UO1 by submerging the GelMA-NPs loaded with fluorescent compound with a bio-mimetic cell growth medium and quantifying the NPs released in the supernatant in time course experiments. NP quantification will be performed using UV-Vis Spectroscopy, Fluorescence Spectroscopy or particle counting such as NTA system. NPs integrity will be studied with TEM and DLS.

Experimental design aim 2

T2.1. Patient specimens' collection and processing [Months 0-16].

T2.1.1: Paediatric patients undergoing surgery for craniosynostosis and other inborn defects, trauma will be enrolled at UO1 and UO2; adult patients undergoing craniofacial surgery for (mainly) trauma and tumours, will be selected and enrolled at UO4, upon obtaining the signed informed consent (by parents in case of children).

T2.1.2: Surgical waste tissue specimens will be obtained during surgery. For each patient, the waste tissues will be randomized into three aliquots: two aliquots will be snap-frozen in liquid nitrogen (after submerging it in cryoprotective medium with protease inhibitors when needed) and used for protein, nucleic acids and metabolite isolation (using standardized procedures in use at UO1-UO3); 1 aliquot will be collected in cell growth medium and stored at RT for up to 4 hours or at +4°C for longer periods until cell isolation (using standardized procedures in use at UO1). In addition, a small aliquot (2-3ml from paediatric patients, up to 7ml from adults) of peripheral venous blood will be also drawn from each patient. The clinical protocol approved by the Institutional Ethical Committee for patient enrolment and biospecimen collection in use at UO1 (see Ethics' self assessment; Co-PI is in charge of Ethics approval) will be shared with UO2 and UO4, and all procedures will be harmonized by UO4 to obtain a standardized path of tissue collection and biobanking with associated anonymized clinical data and optimized tracking system, thanks to the UO2 expertise.

T2.2 Omic profiling [Months 4-20]

T2.2.1: shotgun proteomics. Extracted proteins will be digested by using Filter-aided sample preparation (FASP) digestion protocol including 50 mM iodoacetamide as alkylating agent and trypsin for protein digestion. Four uL of extracted peptides from each sample will be analysed in triplicate by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) using a Dionex UltiMate 3000 RSLCnano System coupled to an Orbitrap Fusion Tribrid mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific). Peptides will be loaded on the PepMap 100 C18 trap cartridge, and subsequently separated on an EASY Spray C18 analytical column, with a total run time of 65 min. The mass spectrometer, equipped with a nanoESI spray source, operates in positive ion polarity and MS/MS mode (Data Dependent Acquisition).

T2.2.2: untargeted metabolomics analysis. Metabolites will be analysed by LC-MS/MS with a Vanquish LC System coupled to an Orbitrap Exploris 120 mass spectrometer, using the Deep Scan AcquireX data dependent acquisition tool. Metabolites will be separated by HPLC. The acquisition will be achieved in both positive and negative ion polarity. Proteomics and metabolomics data will be analyzed through integrated pathway analysis (using IPA) to identify significantly modulated downstream and upstream targets.

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

T2.3 Target characterization and Drug design [Months 8-22]

T2.3.1 Computational drug design tools, including molecular docking and virtual screening, will be employed to identify the lead compounds from drug/chemical databases (such as ZINC15 and PubChem) capable of interacting with the selected targets from the integrated omic profile datasets. As a biological cue in drug design, we will focus on targets that result from the pathway analysis (IPA) as involved in tissue regeneration, immunomodulation and healing (e.g. VEGF, BMP/TGF signals, Activin pathway mediators, IL receptors, etc).

T2.3.2 The dynamic behavior, stability, and binding interactions of target-ligand complexes will be studied through Molecular dynamics (MD) simulations to analyze binding motifs and hotspots. MD-informed insights on molecular interactions will guide the design and optimization of novel compounds. This will involve incorporating structural modifications with ligand-based approaches, and performing virtual screening to enhance binding affinity, selectivity, and drug-likeness.

Experimental design aim 3

Tasks (T) and relative subtasks are described below:

Task 3.1. Development of cell culture models (UO1, UO2, UO3). [Months 0-18]

T3.1.1 Mesenchymal stromal cells will be isolated from calvarial/craniofacial bone (CMSC) specimens collected from surgical waste tissues (T1.2.1), according to standardized procedures of UO1 (Lattanzi et al, 2013). Briefly, cells are obtained as explant culture from bone specimens, growth medium is refreshed twice a week until subconfluence.

Thereafter, CMSC are sub-cultured up to the 3rd culture passage, for downstream experiments. Characterization of surface antigens through cytometry will be performed on samples to assess the purification rate of our bone marrow-derived MSC culture.

T3.1.2 Osteoclasts from blood lymphomonocytes. PBMCs will be isolated from fresh whole blood sample using Ficoll density gradient centrifugation technique. Monocyte/macrophage cells will be separated through CD14 antibody-conjugated magnetic beads (Bhattacharjee et al, 2017). Monocyte/macrophage cells will be cultured in the presence of factors as Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) and Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B Ligand (RANKL) at different time points to form mature osteoclasts.

Task 3.2 Testing biological activities of the GelMA-NP compound (UO1, UO2, UO3) [12-24]

UO1 already showed the efficient uptake of NPs into calvarial bone-derived mesenchymal stromal cells of CS patients (see preliminary data picture). We will assess the release dynamics of NP from the GelMA-NP compound, by cultivating the different functionally relevant cellular models produced in the previous task, in 2D and 3D-printed patterned to mimic the complex biological environment existing at the bone-implant boundary. The bioink components will be either bioprinted with cells (i.e. cells delivered through an independent nozzle) to form cell-laden models, or printed on the growth surface of cell culture vessels and let jelly before cell seeding, according to the aims of each test.



T3.2.1: GelMA-based bioink NP release and biocompatibility will be analyzed using CMSC, through functional assays to: i) evaluate focal adhesion dynamics and study cell adhesion to the gelified bioink; ii) cell viability and proliferation. Cell behaviors and viability will be measured in time course experiments using a live cell imaging system.

T3.2.2: The functional trophic and pro-regenerative properties of the bioink compound will be assessed in CMSC to test osteogenic properties - through ALP activity assay, in vitro mineralization and marker gene expression analysis ζ and in human umbilical vein endothelial cells (commercial line purchased from vendors) for evaluating the angiogenic properties, as key functional features of the bioink, by counting and sizing the capillary-like structures formed in vitro (tube formation assay).

T3.2.3: The GelMA-NP compound bio-resorbability will be evaluated in patient-derived osteoclasts models. Briefly, osteoclasts will be seeded on the GelMA-NP nanopatterned surfaces and the expression of typical osteoclast-specific markers will be assessed through immunofluorescence. LM, SEM and IFM will be used to visualize ultra-structurally the osteoclast-bioink interface and discriminate resorption two- and three-dimensionally.

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39

 <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-POC-2023-12378222</p>	<p>Call section: Proof of concept</p>
<p>Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca</p>

T3.2.4. To test its antibacterial effects, both the unloaded GelMA and the GelMA-NP will be printed on to petri dishes and let jelly. Thereafter it will be incubated with the opportunistic bacterial strains (*E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa*, among others). Briefly, (Nisyrios et al, 2020), in the appropriate culture broth overnight. Bacterial adhesion and count will be assessed comparatively, testing dose- and time-related effects. Antibacterial activity of GelMA-NP over GelMA, will be also supported by SEM imaging.

The consortium will submit a patent application by the end of the project.

Picture to support preliminary data

picture to support preliminary data.jpg

Hypothesis and significance

This project holds immense promise for significant innovations in the field of craniofacial bone reconstruction. The development of a biohybrid mouldable ink serving as sealing agent/defect filler with tuneable rheological properties represents a major breakthrough. By combining the desired mechanical and biological characteristics, this innovative material has the potential to provide superior outcomes in craniofacial procedures. Its ability to adapt to the evolving nature of the child's skull sets it apart from existing biomaterials.

Furthermore, the integration of polymeric nanoparticles within the biohybrid material enables targeted and controlled delivery of bioactive molecules. This breakthrough technology allows for precise modulation of the bone defect environment, promoting enhanced bone regeneration. By identifying druggable targets through multiomic profiling, this study not only offers a deeper understanding of the underlying mechanisms but also paves the way for personalized drug design. Patient-tailored therapies have the potential to revolutionize the field, as they address the specific needs of each individual, maximizing the chances of successful bone reconstruction.

The implementation of these innovations has far-reaching implications for the field of craniofacial bone reconstruction. It has the potential to significantly improve the perioperative outcomes of cranioplasty procedures in paediatric patients, reducing complications and enhancing the overall quality of life. Moreover, the advancements made through this study can extend beyond the paediatric population, benefiting patients of all ages who require craniofacial bone reconstruction. The potential for personalized medicine and precise interventions holds the key to transforming the field and opening new avenues for innovative therapies in craniofacial surgery.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

The innovative pipeline for personalized tissue engineering designed in this proposal foresees the implementation of standardized procedures for data collection and management. The types of data include patients' data and experimental data collected throughout the study, specified as follows: 1) pseudo-anonymized socio-demographic, clinical, radiological, and diagnostic laboratory data; 2) qualitative and quantitative experimental data deriving from cell isolation and characterization (cell counts, cell viability, results and diagrams of cell immunophenotypes, pictures for cell morphology assessment, among others); 3) qualitative and quantitative data resulting from the OMIC profiling (raw data, processed data, output datasets); 4) data resulting from chemical physical characterization of the NPs and hydrogel; 5) computational data (raw data, processed data) resulting from in silico modelling for target identification and drug design.

The data will be collected in a dedicated electronic database at each UO, then the data repositories will be integrated within interoperable data collection through the virtual platform based on REDCap (Research Electronic Data Capture), implementable with additional functions (XNAT for images, VCF for genetic data) advanced search options (OMOP, Transmart). Customized eCRF (electronic Case Report Forms) will be created for the study and will include raw and processed data resulting from genomic, transcriptomic, proteomic, lipidomic, interactomic profiling obtained from the molecular profiling of patients' samples/use cases. Data processing will take place in compliance with current Italian and European legislation regarding General Data Protection Regulation. Each participating center will be identified by a 3-digit code and, within each center, patients will be identified with a progressive number. Pseudo-anonymized study data will be

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

collected and managed using REDCap electronic data capture tools hosted at Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Rome- Italy (<https://redcap-irccs.policlinicogemelli.it/>). REDCap is a secure, web-based application designed to support data capture for research studies, providing 1) an intuitive interface for validated data entry; 2) audit trails for tracking data manipulation and export procedures; 3) automated export procedures for seamless data downloads to common statistical packages; and 4) procedures for importing data from external sources [Harris et al, 2009, 2019]. Only people officially registered as study investigators or data managers will receive a user login to access the REDCap web platform and enter/manage data (2-step authentication). The Investigator will be responsible to ensure that the eCRFs will be properly filled in. The CRF will be implemented according to validation, branching and skipping logic criteria. The accuracy, completeness, consistency and integrity of data collection will be improved and/or monitored through several instruments and functions. For example, through calculated fields when applicable and "Form Display Logic" that provides a way to use conditional logic to disable specific data entry forms preventing users from entering data on a specific form or event until defined conditions have been met.

Statistic plan

During the 2019-2022 period, UO1 and UO2 enrolles 150 cases of craniosynostosis, including 101 males and 49 females, and 112 patients affected by craniosynostosis, including 82 males and 30 females, respectively. We expect to enroll at least 60 new prospective cases at each UO during the project timeline. We considered a priori power analysis to calculate the sample size of the study. Then we performed a test of a single proportion with two tails, considering an effect size of 0.3, an alpha error of 0.05, and a constant proportion of 0.5 having syndromic cases. Based on these assumptions, we estimated a minimum of 28 samples/year to achieve a power of 0.9. Based on these assumptions, we performed a post-hoc power analysis, using a Fisher Exact test with two tails with an alpha level of 0.05 and we evaluated that the total sample size of 300 cases was adequate to achieve a power upper 0.9. For each specific experimental tasks, we will then rely on existing standards for the corresponding protocols, using at least 3 technical replicates for each in vitro study and biological replicates as possible. The use of high-throughput molecular profiling technologies makes the proposed sample size widely appropriate to fulfil the defined study endpoints (Zhao et al, 2018).

Statistical analysis

The outcome data will be represented through descriptive statistical techniques, i.e. mean and standard deviation, median, interquartile range (IQR) for quantitative data, absolute frequency and relative percentage frequency for qualitative data. The obtained data will be then analysed using appropriate tools for inferential statistics, i.e. uni- and multivariate analyses, based on extracted data. Categorical variables will be reported as numbers (percentage). Continuous non-parametric variables will be presented as median (interquartile range), and continuous parametric variables as mean and standard deviation. Differences between groups will be compared by chi-square or Fisher's exact tests for categorical variables, the Mann-Whitney and the Wilcoxon rank-sum test for continuous non-parametric variables. Paired and unpaired t-test for continuous parametric variables. Statistical significance will be set at a p-value. Data with a p value <0.05 will be deemed statistically significant. All analyses will be carried out using the R version 4.2.0 (CRAN®, R Core 2022) software. After omics data processing and integration, identified features will be combined for functional analysis on Ingenuity Pathway Analysis (IPA) Qiagen Summer Release 2023, to identify biochemical pathways alterations and reconstruct the functional implications of identified factors in the pathophysiology, rebuilding the altered molecular machinery modulated. For each analytical software we will specify the type and version of the platform exploited and of the database accessed, with access date, in order to assure data reproducibility and interoperability. To this aim, during the entire analytical process we will indeed exploit the Docker informatic container.

Timing of analysis data

The lifespan of the current project is 24 months, and will follow a detailed timeline as shown in the Gantt chart. The analysis of data resulting from the rheological characterization of the GelMA hydrogel (T1.1) will be performed until month 6, to allow its further processing and complexing with NPs. The analysis of data resulting from DLS, NTA, SEM and SPR on NPs (T1.2) will last until month 22, while that of the assembled compound will be done by month 24 (T1.3), being tightly

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

connected to the outcomes of T3 in an iterative process. The patient enrollment and the corresponding biospecimens collection (T2.1) is foreseen to last until month 16, to enable collecting a representative group of craniofacial conditions to optimize the reconstructive device for. The collection could be further extended due to inherent contingency to increase the sample size and/or improve the quality of the cell culture models (see risk assessment). The OMICs' dataset analyses (T2.2) should be finalized by month 20, so that the target identification and drug design (T2.3) could be completed by month 22. Cell culture models will be established for each collected sample, and their standardization will be achieved by month 15. The final outcomes result from the GelMA-NP in vitro validation will be obtained by the end of the project, with all data collected and appropriately encoded and saved in the database.

5.6 Expected outcomes

We expect to significantly improve the tissue engineering strategies available for bone reconstruction, specifically addressing the challenges of craniofacial reconstruction, particularly in paediatric patients, by developing an innovative biohybrid material with tunable rheological properties, serving as a sealing agent and defect filler. The consortium will share a patent application for the optimized biofabrication pipeline and innovative device.

The designed pipeline will offer an innovative biotechnology through the development of multifunctional mouldable bioink to address and mitigate multiple bottlenecks in response to unmet clinical needs in craniofacial surgery. Skull and craniofacial reconstruction is obtained by implanting autologous bone or alloplastic materials on the bone defect. So far, the side effects of these reconstructive modalities related to occurring complications (infections, implant displacement, bone resorption) represent unmet clinical needs, which directly depend on patients' morbidities and specific tissue microenvironment. The innovative research pipeline will yield the development of novel, patient-tailored 3D-printed multifunctional biomaterial to serve as a dynamic sealing agents to stabilize bone implants while delivering the appropriate drugs at the site of defect. This will reduce infections occurrence and in addition, due to the osteointegration with the surrounding environment, will impede the displacement, hence avoid an additional surgical intervention for removing or replacing the implant. The device is intended to outdo the general trend of repurposing adult medical devices for children, without considering changes in growth and psychosocial maturation, physiology, and pathophysiology.

The device will provide improved biocompatibility and biospecificity due to its improved bioactivity and/or biodegradability, being pre-validated in patients' cell-based models, that provide the appropriate physical environment of the natural bone. Cells will home, adhere and proliferate within the bioink, and will incorporate the NP proving the effects of the ad hoc designed drugs delivered thereof. Also, the chemical functionalization of the NP surface will also avoid the adhesion and proliferation of bacteria, contributing to the antimicrobial properties.

We have already exploited a preliminary prior art search for this technology to be patented, and we commit to complete the patentability assessment and to prepare the patent application, to be submitted by the end of the research period.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

- Inadequate GelMA stiffness/elasticity (Risk Severity: High; Risk likelihood: low). The GelMA hydrogel composition can be further chemically modified in task 1.1.1 by adding compounds (gellan gum, D-(+)-mannose, salts) in scalar concentrations able to modulate stiffness, plasticity and biocompatibility.

- Inadequate NP release from GelMA (Risk Severity: High; Risk likelihood: medium/high). The difficulties we foresee in T1.3 could be faced by optimizing the the GelMA composition and/or also by improving the NP surface functionalization and pre-treatment to reduce the viscosity and improve solubilization (e.g. protein corona) of the NP suspension. A strategy to reduce possible due to aggregation could be to stabilize the NP in the solution with sulfur-containing molecules, polymers, or protein corona.

- Inadequate target identification through OMIC profiling (Risk Severity: Medium; Risk likelihood: medium). The scarcity of



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

data may derive from a reduced number of proteins/peptides/metabolites passing the FDR and p-value thresholds set in omic data analysis. These could be adjusted downstream, or we can implement sample collection by recruiting additional cases in the study, and/or improving patient stratification, given the wide heterogeneity of clinical conditions that can suffer from.

- Poor biological effects of GelMA in vitro (Risk Severity: High; Risk likelihood: medium). The UO1 has already demonstrated the feasibility of NP-based release of bioactive compounds and gene modifiers and holds a documented expertise in the design of integrated targeting approaches. We can improve the biological targeting design, by selecting alternative targets and combining pre- and post-translational expression modifiers, such as protein antagonists and interfering RNAs. We will also design (using commercial oligont design platforms) sequence-specific siRNA constructs to target the transcripts encoding the identified peptide isoforms. The efficiency of gene silencing will be assessed by qPCR in cells from T3.1. Our team has already designed functionalized polymeric nanoparticles able to encapsulate small molecules (gene expression modifiers, such as siRNAs and therapeutic agents) to be selectively released in mesenchymal stromal cells and osteoprogenitors isolated from human calvaria (see picture Preliminary Data).

- Inadequate case study (Risk Severity: medium; Risk likelihood: medium/high). The number of patients could be increased to achieve a more robust dataset, considering the wide heterogeneity of diagnosis. This will enable obtaining a more representative set of use cases for the personalized pipeline design.

5.8 Significance and Innovation

The bioink design is unique in that it will simulate the physical properties of a biological matrix, interacting with the complex tissue microenvironment and promoting a controlled colonization and adhesion by endogenous cells residing from the surrounding bone boundaries. The main innovations reside in:

- the use of a hydrogel-based bioink to seal, stabilize and fill uneven craniofacial bone defects, while delivering bioactive drugs at the defect site;
- the patient-tailored omics-informed drug design will enable a personalized and age-specific healing.

Overall, this project will yield a flexible and manageable craniofacial bone engineering device, suitable for extended bone regenerative applications, beyond cranioplastic surgery, with unique properties and competitive costs, also considering the significant improvement of surgical outcomes and corresponding reduction of additional subsequent interventions.

5.9 Bibliography

- Abu-Ghname A, et al. *Plast Reconstr Surg.* 2019.
 Belzberg M, et al. *J Craniofac Surg.* 2022.
 Bharadwaz et al. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 110:110698
 Bhattacharjee et al, *F1000Res.* 2017;6:2045
 Binhammer A, et al. *Plast Surg.* 2020.
 Cacciotti et al. *Nanotechnology* 2018;29(28):285101
 Chronopoulou et al. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2021;207:111989
 Di Pietro et al. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(12):4356.
 Di Pietro et al. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9493
 El-Hammadi et al. *Nanomaterials (Basel).* 2022;12(3):354
 Essa et al. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:48.
 Frassanito et al. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(10):1759-68.
 Frassanito et al. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(9):1459-1465.
 Frassanito et al. *Childs Nerv Syst.* 2019b;35(9):1467-1471.

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Han et al. ACS Appl. Mater. Interfaces 2018; 10, 28015-26.
 Iaccarino C, et al. Acta Neurochir (Wien). 2021.
 Iaccarino et al. Acta Neurochir (Wien). 2021;163(2):423-40.
 Jahanmard et al. J Control Release. 2023;358:667-80.
 Jang et al. Int J Bioprint. 2018;4(1):126.
 Kim MJ, et al. Front Neurol. 2021.
 Klieverik VM, et al. Child's Nerv Syst. 2019.
 Lam S, et al. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2015.
 Lattanzi et al Bone. 2013;52(1):474-84.
 Mares et al. PLoS One. 2021;16(6):e0251821.
 Melchels FPW, et al. J. Mater. Chem. B, 2014, 2, 2282
 Nisyrios et al. Materials (Basel). 2020;13(9):2102.
 Rocha et al. Int J Mol Sci. 2022;23(4):2034.
 Sharifi et al. Sci Rep. 2021;11(1):23276.
 Tiberio et al. Appl. Sci. 2021, 11, 2649.
 Zhao et al. BMC Bioinformatics. 2018;19(1):191.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

(See Gantt chart)

D1.1 - 6 months: raw GelMA hydrogel synthesis available

D1.2 - 10 months: PLGA nanoparticles backbones available

D1.3 - 22 months: NP assembly completed

D1.4 - 18 months: first GelMA-NP assembly completed

D2.1 - 12 months: patient enrollment setup completed, first sample sets available

D2.2, 2.3, 2.4 - 8-14-20 months: raw datasets from MS profiling available

D2.5: target identification and drug design completed

D3.1 - 3.2 - cell culture models from patient samples.

D3.5 - 18 months: biological assays setup

M1 - 12 months: complete assembly of the first set of polymeric nanoparticles with functionalized surfaces.



M2 - 12 months: target identification and drug design pipeline setup completed, based on the first omic dataset.

M3- 24 months: Functional characterization and optimization of the GelMA-NP compound completed

M4- 16 months: Study sample completed.

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39

 <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-POC-2023-12378222</p>	<p>Call section: Proof of concept</p>
<p>Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca</p>

M5- 24 months: Biological testing completed and data on functional effects available.

Milestones 12 month

M1: complete assembly of the first set of polymeric nanoparticles with functionalized surfaces.

M2: target identification and drug design completed from a first set of omic data.

Milestones 24 month

M3: Functional characterization and optimization of the GelMA-NP compound completed

M4: Biological testing completed and data on functional effects available.

Gantt chart

GANTT.png

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

UO1 builds on the integrated facilities of the Policlinico Gemelli university hospital. The clinical facilities includes the Paediatric

Neurosurgery ward and the surgical theatres for highest specialties' intervention.

The research facilities includes the fully equipped cellular and molecular biology labs of the Co-PI , and the Gemelli Science and Technology Park (G-Step) with state-of-the art technologies and expert consult for:

- biobanking: fully equipped and automated storage units for collection of biological samples and privacy compliant and centralized data management and protection system.
- 3D printing: additive manufacturing state-of-the-art printers.
- Microscopy: technologically advanced platforms for microscopic and ultramicroscopic imaging, including confocal microscopy, SEM, TEM, atomic force microscopy.
- Flow cytometry: advanced instrumentation cell surface antigen characterization and cell sorting.

UO2 is the largest pediatric hospital of southern Italy and boasts a state-of-the-art advanced technologies for neurosurgical interventions and diagnostics. The neurosurgery division is equipped with an Intra-operative neuronavigation system, best and most complete neuroendoscopic equipment and magnetic resonance imaging guided laser ablation system, enabling minimally invasive neurosurgical procedures. Dr Cinalli is currently developing a PNRR-funded research CS biobank.

UO3 benefits from the Proteomics and Metabolomics Core Facility for high sensitivity analyses using state-of-the-art mass spectrometry instruments: LC-MS/MS, ESI-MS, AP-MALDI-UHR Source model 155C (MassTech) interfaced with high resolution mass spectrometer based on Orbitrap Technology, ALDI-TOF- MS-IMAGING. Detailed informations are available at <https://www.cast.unich.it/en/facilities/proteomics-and-metabolomics>.

UO4 is one the largest hospitals in the south of Italy. The maxillofacial surgery staff has particular experience in the treatment of craniomaxillofacial pathologies (tumors, malformations and trauma) and in the field of reconstructive surgery. Through sharing the advanced technologies with the University, it offers technological facilities such as 3D virtual surgical planning systems, intraoperative navigation and ultra-precise ultrasound cutting systems. The UO also makes use of multiple collaborations with Italian companies and centres aimed at the use and development of custom-made and 3D printing and systems.

Subcontract



We do not foresee subcontracted activities.

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

The experimental activities will be performed by the project team also relying on the support and consult of additional

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39

 <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-POC-2023-12378222</p>	<p>Call section: Proof of concept</p>
<p>Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca</p>

collaborators, including neurosurgeons, Dr Paolo Frassanito and Dr Federico Bianchi (UOC paediatric neurosurgery), and Prof Luca Federici (UO3), with detailed expertise on structural biochemistry, protein characterization and in silico modelling for drug design to assist in the training of early stage researchers within UO1 and UO3.

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

What is already know about this topic?

Current biomaterials in use for craniofacial reconstruction present inherent limitations: autologous cranial bone flaps (ABF) show a very high rate of bone resorption (>50% cases), limited donor tissue and donor site morbidity; alloplastic materials have high risk of infection (up to 30%) and of implant displacement and/or fracturing, leading to graft failure. In addition, the age of patients poses specific challenges, as in children a functional bone healing must imply maintaining skull elastic properties, not to constrain the growing brain underneath. Hydrogels are widely used in craniofacial tissue engineering due to their mouldability, the possibility of being injected, bioprinted and doped with bioactive molecules, being able to generate higher-order craniofacial neotissues with architectures that mimic those of human tissues. Though they are not usually meant to fill bony defects, hydrogels can act as sealing factors to stabilize bone implants while providing biomimetic agents.

Details on what is already know about this topic

Replicating the complex 3D structure of the craniofacial region poses a significant challenge, particularly when attempting to reconstruct functional craniofacial defects (Tiberio et al, 2021). While autogenous grafts have been considered the benchmark, their scarcity presents a significant limitation. On the other hand, the inadequacy of extant synthetic materials relies on the poor biomimicry properties, the reduced osteointegration, often leading to unsatisfactory outcomes (Belzberg et al, 2022; Kim et al, 2021; Abu-Ghname et al, 2019; Iaccarino et al, 2021; Klieverik et al, 2019; Lam et al, 2015; Binhammer et al. 2020). Improving craniofacial reconstruction through the use of bioinks has been recently emerging thanks to the rapid progress of biomaterial science and printing technologies. Yet, usually properly-said *bioinks* are endowed with living cells, which needs to be processed mandatorily in dedicated GMP facilities (AIFA and EMA-approved).

What this research adds?

The proposed technology will exploit collagen-based hydrogels to treat a wide range of craniofacial defects, implementing, as a key enabling technology, a custom-made design enabling the nanoparticle-mediated release of bioactive compounds at the diseased site, and finely tuning of patient-tailored trophic stimuli in the appropriate timeframe, while reducing infection risk. This strategy will provide a proof of concept for an innovative bench-to-bed pipeline that starts from high throughput molecular profiling of patients' defects to instruct a tailored drug design and the development of optimized nanodelivery systems, integrated in a biohybrid material for personalized craniofacial implants. The patient-tailored approach will add a significant versatility and efficacy to the proposed biomaterial, making it suitable for diverse and heterogeneous pathological conditions, expanding the impact in future applications.

Details on what this research adds

The innovative pipeline for bioink fabrication, poses the patient in the centre of the advanced technology design. The doped GelMA-based hydrogel will endow bioactive drugs and gene modifiers able to specifically target the disrupted molecular signals acting at the defect site, hence improving the healing while maintaining physical sealing properties able to stabilize the implants and limit dislocations and surgical site infections.

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

Craniofacial reconstruction, is among the surgical procedures showing the worst perioperative outcomes, especially in paediatric patients causing a significant burden on healthcare systems (Iaccarino et al, 2021). Despite the growing development of bone implant marketplace, the existing alloplastic materials still fail to yield functional bone regeneration, causing high morbidity and mortality in craniofacial reconstruction. The economic burden of craniofacial reconstruction is around 10k-to-25k EUR per intervention, increasing exponentially in >30% cases due to complications requiring



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

reinterventions (Binhammer et al, 2020). The long-term cost for patient hospitalized for craniofacial procedures and care might exceed 50K EUR (Klieverik et al, 2019). The innovative pipeline proposed in BIOFuse+ will enable alleviating this burden, due to the customized and bio-inspired design, reducing risks for complications and favouring functional healing.

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

The project's outcomes in the long term will reduce the economic burden associated with craniofacial surgery, which is around 10k-to-25k EUR per intervention, due to the cost of implants and intensive care unit length of stay (Binhammer et al, 2020). Complications occur in over 30% of cases, leading to an exponential increase in the economic burden, with reinterventions costing up to 100% more. In particular, the long-term cost for a paediatric patient undergoing cranioplasty-related hospitalization and care might exceed 50K EUR. The BIOFuse+ technology can significantly reduce complication rates to below 5%, by facilitating the osteointegration of the scaffold, hence the displacement and bone resorption and impeding bacterial adhesion and growth and biofilm formation. This would cause a reduction by at least 50% in the rate of reinterventions, leading to an overall decrease of the economic burden associated with the surgical procedure (50K to <8K EUR).



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

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	112.316,00	112.316,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	475.000,00	0,00	475.000,00	47,50
3a.1 Equipment (Leasing -	90.000,00	0,00	90.000,00	9,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	276.000,00	0,00	276.000,00	27,60
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	0,30
6 IT Services and Data Bases	6.000,00	0,00	6.000,00	0,60
7 Travels	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
8 Publication Costs	30.000,00	0,00	30.000,00	3,00
9 Dissemination	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
10 Overheads *	70.000,00	0,00	70.000,00	7,00
11 Coordination Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	1,00
Total	1.112.316,00	112.316,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

UO1 will contribute with 15% workload of the PI; 10% workload of the Co-PI and 5% workload of Research Collaborators.

UO2 and UO3 will contribute with 10% workload of the UO coordinator and 5% workload of Research Collaborators.

UO4 will contribute with 8% workload of the UO coordinator.

(Data changed during the moratorium period)

Budget Justification	
1 Staff Salary	person months of permanent staff, team members and research collaborators provided as co-funding.
2 Researchers' Contracts	contract for new positions to be enrolled in the project at 100% time (UO1, UO2, U3)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Costs of 2 years rent for MS instrument for UO2
3a.2 Equipment (buying)	none

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

3b Supplies	supplies for sample collection and handling; reagents and consumables for experimental activities, at all UOs.
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	patient-related costs (reimbursements) for UO1, UO2 and UO4
6 IT Services and Data Bases	licenses for data analysis softwares used by UO1 and UO3
7 Travels	travel and lodging costs to attend scientific conferences and meetings for all UOs' scientists.
8 Publication Costs	editorial fees, including open access, to publish research results on relevant high impact journals for all UOs
9 Dissemination	congress registration fees and associated costs for all UOs scientists
10 Overheads	institutional expenses for all UOs
11 Coordination Costs	organization of kickoff and interim project meetings; dissemination of project activities: announcement, website setup and newsletter publication (only UO1)

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Proposed total budget UO1 Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli (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	47.500,00	47.500,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	200.000,00	0,00	200.000,00	57,14
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	84.000,00	0,00	84.000,00	24,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	1.000,00	0,00	1.000,00	0,29
6 IT Services and Data Bases	6.000,00	0,00	6.000,00	1,71
7 Travels	7.000,00	0,00	7.000,00	2,00
8 Publication Costs	10.500,00	0,00	10.500,00	3,00
9 Dissemination	7.000,00	0,00	7.000,00	2,00
10 Overheads	24.500,00	0,00	24.500,00	7,00
11 Coordination Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	2,86
Total	397.500,00	47.500,00	350.000,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Budget Justification

1 Staff Salary	costs for months/persons (shown as % time per year, y) of the staff member provided as co-funding: 15% PI/y; 10% Co-PI/y; 5% Researchers Collaborators/y
2 Researchers' Contracts	Salary for Dr Lo Cascio for 2 years (80K); salaries for 2 additional research contracts (persons to be identified and selected): 1 postDoc for cell culture and in vitro assays (2 years= 60k); 1 postDoc for molecular tests (2 years= 60k)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Reagents and consumables for biospecimens' collection, sample storage and biobanking, cell isolation and culture, antibodies for flow cytometry, supports and cassettes for 3D culture, chemicals for hydrogel and NP assembly; kit for SPR molecular analyses.
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	Reimbursement of patients' travel and lodging costs for followup and/or additional analyses.
6 IT Services and Data Bases	Data analysis and processing softwares' licenses and upgrades.
7 Travels	Costs for travels to attend project meetings and national/international congresses/training courses in the field (at least two events per year, for each team member).
8 Publication Costs	Editorial expenses for at least 3 papers on top-ranked journals including open-access fee
9 Dissemination	Cost for registration to congresses and associated fees (at least two events per year, for each team member).
10 Overheads	Institutional expenses
11 Coordination Costs	Organization of kickoff and interim project meetings; dissemination of project activities: announcement, website setup and newsletter publication.

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Proposed total budget UO2 Institution: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) 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	135.000,00	0,00	135.000,00	54,00
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	79.000,00	0,00	79.000,00	31,60
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	1.000,00	0,00	1.000,00	0,40
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	2,00
8 Publication Costs	7.500,00	0,00	7.500,00	3,00
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	2,00
10 Overheads	17.500,00	0,00	17.500,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	290.000,00	40.000,00	250.000,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Budget Justification

1 Staff Salary	costs for months/persons (shown as % time per year, y) of the staff member provided as co-funding: 10% RU coordinator/y; 5% Researchers Collaborators/y
2 Researchers' Contracts	Salary for Dr Assunto for 2 years (80k) plus salary for a lab technician involved in biobanking activities for 2 years (55k)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Supplies for biospecimens' collection, sample storage/biobanking and shipment; reagents and consumables for tissue processing, cell isolation and culture.
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	Reimbursement of patients' travel and lodging costs for followup and/or additional analyses.
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Travels and lodging for attending project meetings and for participating in congresses
8 Publication Costs	Editorial expenses for at least 3 papers on top-ranked journals including open-access fee
9 Dissemination	Cost for registration to congresses and associated fees (estimated two events per year, for each team member).
10 Overheads	institutional expenses
11 Coordination Costs	not allowed

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Proposed total budget UO3 Institution: Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti e Pescara (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	12.216,00	12.216,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	26,67
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	90.000,00	0,00	90.000,00	30,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	88.000,00	0,00	88.000,00	29,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	6.000,00	0,00	6.000,00	2,00
8 Publication Costs	9.000,00	0,00	9.000,00	3,00
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	2,00
10 Overheads	21.000,00	0,00	21.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	312.216,00	12.216,00	300.000,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Budget Justification

1 Staff Salary	costs for months/persons (shown as % time per year, y) of the staff member provided as co-funding: 10% RU coordinator/y; 5% Researchers Collaborators/y
2 Researchers' Contracts	Salary for Dr Cicalini for 2 years (80k)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Costs of 2 years rent for MS instruments (3 years rent contract gross amount= 135k EURO)
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Reagents and supplies for protein isolation and omic profiling (proteome preparation kit, nano-columns, antibodies for proteomic validation, chemicals), protein quantification reagents, Solvents for LC-MS, Flow Cytometry reagents and antibodies.
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Costs for travels to attend project meetings and national/international congresses/training courses in the field (covering costs for each team member).
8 Publication Costs	Editorial expenses for around 3 papers on top-ranked journals including open-access fee
9 Dissemination	Cost for registration to congresses and associated fees (at least two events per year, for each team member).
10 Overheads	institutional expenses
11 Coordination Costs	not allowed

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Proposed total budget UO4 Institution: Policlinico di Bari (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	12.600,00	12.600,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	60,00
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	25.000,00	0,00	25.000,00	25,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	1.000,00	0,00	1.000,00	1,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
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	2.000,00	0,00	2.000,00	2,00
10 Overheads	7.000,00	0,00	7.000,00	7,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	112.600,00	12.600,00	100.000,00	100,00

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Budget Justification

1 Staff Salary	costs for months/persons (shown as % time per year, y) of the staff member provided as co-funding: 10% RU coordinator/y; 5% Researchers Collaborators/y
2 Researchers' Contracts	1 Research contract for 2 years (PostDoc fellow to be identified) to serve as clinical study coordinator
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Supplies for biospecimens' collection, sample storage and shipment;
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	Reimbursement of patients' travel and lodging costs for followup and/or additional analyses
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Costs for travels to attend project meetings and national/international congresses/training courses in the field
8 Publication Costs	Editorial expenses for at least 3 papers on top-ranked journals including open-access fee
9 Dissemination	Cost for registration to congresses and associated fees (2 events estimated)
10 Overheads	institutional expenses
11 Coordination Costs	not allowed

(Data changed during the moratorium period)

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Principal Investigator Data

Cognome: Massimi

Nome: Luca

Genere: M

Codice fiscale: MSSLCU74M23H769B

Documento: Carta d'identità, Numero: AU7149909

Data di nascita: 23/08/1974

Luogo di nascita: San Benedetto del Tronto

Provincia di nascita: AP

Indirizzo lavorativo: Istituto di Neurochirurgia, Largo A. Gemelli, 8

Città: Roma

CAP: 00168

Provincia: RM

Email: lmassimi@email.it

Altra email: luca.massimi@policlinicogemelli.it

Telefono: +393397584217

Qualifica: Ricercatore Universitario a tempo determinato tipo B, Dirigente medico a tempo indeterminato

Struttura: Dipartimento Scienze dell'invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-collo/UOC Neurochirurgia Infantile

Istituzione: Università Cattolica del Sacro Cuore

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No

Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università Cattolica del Sacro Cuore

Nome istituzione SSN: Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Tipo contratto: Ricercatore RTD-B distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39



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-POC-2023-12378222

Call section: Proof of concept

Applicant Institution: IRCCS Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli

Applicant/PI Coordinator: Massimi Luca

Project validation result

Message: Success

Project validation result after moratorium changes

Message: Success

Sent date: 10/07/2023 12.01

Sent date of moratorium changes: 13/07/2023 18.39

GANTT chart		YEAR 1												YEAR 2												
		Months																								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
SPECIFIC AIM 1	Assembly of a mouldable biosynthetic collagen-based polymer matrix with tunable stiffness, integrating a nano-delivery system based on functionalized PLGA-PEG-bis-sulfone nanoparticles, through bioprinting technologies	T1.1 - Hydrogel synthesis and rheological characterization					D.1.1																			
		T1.2 - Assembly of the nanopolymeric delivery systems									D1.2		M1											D1.3		
		T1.3 - Functional characterization and optimization of the biohybrid hydrogel-NP compound																		D1.4						M3
SPECIFIC AIM 2	To identify the appropriate targets for the bioactive compounds to be released by the bioink through high throughput profiling of intracellular and secretory metabolome/proteome of patient-derived specimens	T2.1. Patient specimens' collection and processing										D2.1				M4										
		T2.2 Omic profiling							D2.2						D2.3							D2.4				
		T2.3 Target characterization and drug design											M2											D.2.5		
SPECIFIC AIM 3	To challenge and pre-validate in vitro the selected delivery of the designed drugs/gene modifiers mediated by the engineered bioink in patient-derived 2D culture model systems	T3.1 Development of cell culture models						D3.1																		
		T3.2 Testing biological activities of the GelMA-NP compound																		D3.2						
																			D3.5						M5	