Prot. n. 0115569 del 20/09/2024 - [UOR: SI001070 - Classif. II/7]

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 IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori** e il Principal Investigator della ricerca **MARCELLO DERACO**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Tumori Rari** con codice WFR **PNRR-TR1-2023-12377228**, dal titolo **"Peritoneal Metastases and Pseudomyxoma Peritonei from Epithelial Appendiceal Neoplasms: Increasing knowledge and optimizing treatment through translational research (A-ME-MI)"** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

Premesso che

VISTA la legge 7 agosto 1990, n. 241 "Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi" e s.m.i.;
VISTA la legge 14 gennaio 1994 n. 20 "Disposizioni in materia di giurisdizione e controllo della Corte dei Conti" e s.m.i.;
VISTO l'articolo 12 bis, comma 3, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502/1992 e s.m.i.;
VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59, recante il regolamento di organizzazione del Ministero della salute e, in particolare, gli articoli 1, comma 7, e 12, comma 2;
VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2013, n. 44, recante il regolamento di riordino degli organi collegiali e degli altri organismi operanti presso il Ministero della salute e, in particolare gli artt. 3 e 4 che prevedono la composizione del Comitato tecnico sanitario;
VISTO il decreto del Ministro della salute 8 agosto 2013, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 13 agosto 2013, visto n. 934 e, in particolare, l'articolo 1, che dispone la ripartizione dei componenti tra le sezioni del Comitato tecnico sanitario;
VISTO il decreto del Ministro della salute 15 dicembre 2021, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 7 gennaio 2022, visto n. 33, recante la ricostituzione del Comitato tecnico sanitario, avente una durata di tre anni dalla data di insediamento;
VISTO il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza dell'Unione Europea;
VISTO il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) valutato positivamente con Decisione del Consiglio ECOFIN del 13 luglio 2021, notificata all'Italia dal Segretariato generale del Consiglio con nota LT161/21, del 14 luglio 2021, ed in particolare la Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", che consiste nel "rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento: a) il finanziamento di progetti Proof of Concept (PoC), sostenendo lo sviluppo di tecnologie con un basso grado di maturità tecnologica e promuovendo il trasferimento di tecnologie verso l'industria; b) il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti";
VISTO il Regolamento (UE) 2018/1046 del 18 luglio 2018, che stabilisce le regole finanziarie applicabili al bilancio generale dell'Unione, che modifica i Regolamenti (UE) n. 1296/2013, n. 1301/2013, n. 1303/2013, n. 1304/2013, n. 1309/2013, n. 1316/2013, n. 223/2014, n. 283/2014 e la decisione n. 541/2014/UE e abroga il regolamento (UE, Euratom) n. 966/2012;
VISTO il decreto legge del 31 maggio 2021, n. 77, convertito con modificazioni dalla legge 29 luglio 2021, n. 108 «Governance del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure»;
VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 9 luglio 2021 recante l'individuazione delle amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, ai sensi dell'articolo 8, comma 1, del citato decreto legge 31 maggio 2021, n. 77, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze del 6 agosto 2021 relativo all'assegnazione delle risorse in favore di ciascuna Amministrazione titolare degli interventi PNRR e corrispondenti milestone e target;
VISTO il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze 15 settembre 2021, di istituzione dell'Unità di Missione del Ministero della salute titolare di interventi PNRR, ai sensi dell'articolo 8 del citato decreto legge n. 77 del 2021;
VISTO l'atto di indirizzo del Ministro del 12 ottobre 2021 con il quale sono stati individuati i relativi Soggetti Attuatori nell'ambito degli interventi e sub-interventi di investimento del piano Nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) a titolarità del Ministero della salute;
VISTO il decreto legge 6 novembre 2021, n. 152 "Disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose";
VISTA la legge 16 gennaio 2003, n. 3 "Disposizioni ordinamentali in materia di pubblica amministrazione" e, in particolare, l'articolo 11, comma 2-bis, ai sensi del quale "Gli atti amministrativi anche di natura regolamentare adottati dalle Amministrazioni di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, che dispongono il finanziamento pubblico o autorizzano l'esecuzione di progetti di investimento pubblico, sono nulli in assenza dei corrispondenti codici di cui al comma 1 che costituiscono elemento essenziale dell'atto stesso";
VISTA la delibera del CIPE n. 63 del 26 novembre 2020 che introduce la normativa attuativa della riforma del CUP;
VISTO l'articolo 1, comma 1042, della legge 30 dicembre 2020, n. 178 ai sensi del quale con uno o più decreti del Ministro dell'economia e delle finanze sono stabilite le procedure amministrativo-contabili per la gestione delle risorse di cui ai commi da 1037 a 1050, nonché le modalità di rendicontazione della gestione del Fondo di cui al comma 1037;
VISTO l'articolo 1, comma 1043, secondo periodo, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, ai sensi del quale al fine di supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU, il Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato sviluppa e rende disponibile un apposito sistema informatico;
VISTO l'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852 che definisce gli obiettivi ambientali, tra cui il principio di non arrecare un danno significativo (DNSH, "Do no significant harm"), e la Comunicazione della Commissione UE 2021/C 58/01"Orientamenti tecnici sull'applicazione del principio «non arrecare un danno significativo» a norma del regolamento sul dispositivo per la ripresa e la resilienza";
VISTI i principi trasversali previsti dal PNRR, quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), il principio di parità di genere e l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani;
VISTI gli obblighi di assicurare il conseguimento di target e milestone e degli obiettivi finanziari stabiliti nel PNRR;
VISTO il Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza, stabilendo gli indicatori comuni e gli elementi dettagliati del quadro di valutazione della ripresa e della resilienza, che prevede, in particolare, che "affinché il quadro di valutazione, compresi gli indicatori comuni, sia aggiornato in modo coerente e uniforme due volte l'anno, tutti gli Stati membri riferiscono alla Commissione due volte l'anno nell'ambito del semestre europeo sui progressi compiuti nella realizzazione dei piani per la ripresa e la resilienza, comprese le modalità operative, e sugli indicatori comuni."
VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività connesse al monitoraggio del PNRR", predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che descrivono le funzionalità del sistema informativo "*ReGiS*" sviluppato dal Ministero dell'economia e delle finanze – Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato in attuazione dell'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020,
n. 178;
VISTO il documento "Sistema di Gestione e Controllo (Si.Ge.Co.) PNRR - Ministero della salute", adottato con Decreto del 29 luglio 2022 e ss.mm.ii.;
VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori", predisposte dal Servizio Centrale per

il PNRR, presso il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che contengono indicazioni procedurali per un corretto espletamento delle attività di controllo e rendicontazione delle spese e di Milestone & Target e di ogni altro adempimento previsto dalla normativa comunitaria e nazionale applicabile al PNRR, a norma dell'art. 8, punto 3, del decreto legge 77 del 31 maggio 2021, come modificato dalla legge di conversione 29 luglio 2021, n. 108;
VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 15 settembre 2021 "Modalità, regole e strumenti per il conferimento dei dati";
VISTA la Circolare MEF-RGS del 14 ottobre 2021, n. 21 "Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR";
VISTO il Decreto interministeriale del 7 dicembre 2021 per l'adozione delle linee guida volte a favorire la pari opportunità di genere e generazionali, nonché l'inclusione lavorativa delle persone con disabilità nei contratti pubblici finanziati con le risorse del PNRR e del PNC;
VISTA la Circolare MEF-RGS del 30 dicembre 2021, n. 32, recante "Guida operativa per il rispetto del principio di non arrecare danno significativo all'ambiente";
VISTA la Circolare MEF-RGS del 31 dicembre 2021, n. 33 "Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) – Nota di chiarimento sulla Circolare del 14 ottobre 2021, n. 21 - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR – Addizionalità, finanziamento complementare e obbligo di assenza del c.d. doppio finanziamento"
VISTA la Circolare MEF-RGS del 21 giugno 2022, n. 27 "Monitoraggio delle misure PNRR";
VISTA la Circolare MEF-RGS dell'11 agosto 2022, n. 30 sulle procedure di controllo e rendicontazione delle misure PNRR;
VISTA la Circolare del 28 marzo 2024, n. 13 "Integrazione delle Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti Attuatori. Adozione delle Appendici tematiche: La prevenzione e il controllo del conflitto di interessi ex art. 22 Reg. (UE) 2021/241; La duplicazione dei finanziamenti ex art. 22 par. 2 lett. c) Reg. (UE) 2021/241";
VISTA la Comunicazione della Commissione 2014/C 198/01 "Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione" e s.m.i.;
VISTO il Regolamento (UE) n. 651/2014 della Commissione, del 17 giugno 2014, che dichiara alcune categorie di aiuti compatibili con il mercato interno in applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato;
VISTA la comunicazione della Commissione 2016/C 262/01 sulla nozione di aiuto di Stato di cui all'articolo 107, paragrafo 1, del trattato sul funzionamento dell'Unione europea;
VISTA la Comunicazione della Commissione del 19 marzo 2020, C(2020) 1863 "Quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell'economia nell'attuale emergenza della COVID-19", da ultimo rettificata attraverso la comunicazione del 18 novembre 2021, C(2021) 8442 "Sesta modifica del quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell'economia nell'attuale emergenza della COVID-19 e modifica dell'allegato della comunicazione della Commissione agli Stati membri sull'applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea all'assicurazione del credito all'esportazione a breve termine";
VISTO il decreto del Ministro della salute 1° aprile 2022, che nella annessa tabella A ha distinto gli interventi di cui alla Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 – "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del Servizio Sanitario Nazionale" del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza nei sub-interventi, per risorse complessive pari a €524.140.000,00 così ripartite:
- 2.1.1 – progetti di ricerca finanziati con voucher Proof of concept, per € 100.000.000,
- 2.1.2 – progetti di ricerca finanziati per Malattie rare e Tumori rari, per € 100.000.000
- 2.1.3 – progetti di ricerca finanziati per Malattie altamente invalidanti, per € 324.140.000;
VISTO il decreto direttoriale n.27 del 2 novembre 2022, registrato con visto n.1054 dall'ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022 con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del primo avviso pubblico PNRR - Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1;
VISTO il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: *a. Innovazione in campo diagnostico; b.*

Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: *a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;*
VISTO il decreto del Ministro della salute del 28 dicembre 2023 n.136, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 19 gennaio 2024 con n.62 e dalla Corte dei conti in data 5 febbraio 2024 con n.263 con il quale, a seguito delle risultanze della graduatoria dei progetti di ricerca afferenti al primo avviso pubblico PNRR, approvata con decreto direttoriale n.27 del 2 novembre 2022, è modificata l'allocazione delle risorse finanziarie indicate nell'allegato 1 del sopracitato decreto ministeriale 1° aprile 2022 assegnate al secondo avviso pubblico PNRR per i progetti di ricerca sulle seguenti tematiche progettuali: Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);
VISTO il decreto n.5 del 29 marzo 2024 del Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Ministero in data 4 aprile 2024 al n.225, con il quale, in osservanza alle disposizioni del Comitato tecnico sanitario, sezione c) espresse all'unanimità nella riunione del 26 marzo 2024, è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del secondo avviso pubblico PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Tumori Rari, Malattie Rare, Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Innovazione in campo diagnostico; Innovazione in campo terapeutico), Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), e sono stati individuati i Destinatari istituzionali e i Principal Investigator;
VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 30 ottobre 2023, n. 196, recante il nuovo «Regolamento di organizzazione del Ministero della salute» ai sensi dell'articolo 6-bis del decreto legge 11 novembre 2023, n. 173, che abroga il precedente Regolamento di organizzazione di cui al Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59;
VISTO il decreto del Ministro della Salute del 3 gennaio 2024, recante la disciplina transitoria dell'assetto organizzativo del Ministero della Salute previsto dal D.P.C.M. 30 ottobre 2023, n. 196;
VISTO il decreto del Presidente della Repubblica del 21 febbraio 2024 registrato alla Corte dei conti il 29 febbraio 2024 al n. 433 con il quale il dott. Giovanni Leonardi è stato nominato Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute;
TENUTO CONTO che la ex Direzione generale della Ricerca e dell'innovazione in sanità risulta attualmente priva di titolare;
VISTO il decreto del Ministro della Salute del 4 marzo 2024, comunicato agli organi di controllo, con il quale per il corrente esercizio finanziario ai dirigenti generali titolari dei Centri di responsabilità amministrativa, sulla base delle linee programmatiche, degli obiettivi strategici e dei risultati attesi definiti nella Direttiva generale per l'attività amministrativa e la gestione per l'anno 2024, emanata dal Ministro della Salute in data 29 febbraio 2024 e in corso di registrazione, sono stati assegnati i contingenti delle risorse umane, nonché le risorse economico-finanziarie indicate nei rispettivi programmi di spesa e relative azioni sottostanti dello stato di previsione del Ministero della Salute;
CONSIDERATO che il citato decreto del 4 marzo 2024 ha assegnato al Dipartimento della Prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie anche le risorse economico-finanziarie del programma 17.20 Ricerca per il settore della sanità pubblica, con le relative azioni sottostanti;
VISTO il decreto del Ministro dell'8 aprile 2015, recante "Individuazione degli uffici dirigenziali di livello non generale";
VISTO il decreto direttoriale del 22 febbraio 2022, registrato dalla Corte dei Conti in data 23 marzo 2022 al numero 670, con il quale ai sensi dell'art. 19, comma 5, del D. Lgs. n. 165/2001, è stato conferito, alla Dr.ssa Maria Teresa Camera D'Afflitto, Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità, l'incarico dirigenziale non generale di durata triennale, a decorre dal 1° marzo 2022 fino al 28 febbraio 2025;
CONSIDERATO che l'Ufficio 3 di questa Direzione generale è competente, tra l'altro, alla sottoscrizione, al monitoraggio e alla verifica dei progetti di ricerca concernenti gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS);

TENUTO CONTO che dal 1° aprile 2024 l'incarico di direttore dell'Ufficio 3 ex DGRIC risulta vacante a seguito del collocamento a riposo del Dirigente titolare;
VISTO il decreto del Capo Dipartimento ad interim del 22 aprile 2024 con il quale è stata affidata alla dott.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto la sottoscrizione delle convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui al 2° avviso pubblico nell'ambito del PNRR, sia relativamente agli IRCCS che relativamente a tutti gli altri soggetti attuatori-beneficiari delle risorse ovvero Regioni e Province autonome e Istituto superiore di sanità;
VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma Workflow della ricerca in data 8 aprile 2024 con il quale è stato comunicato al Soggetto attuatore-beneficiario che la valutazione della proposta progettuale ha avuto esito positivo e che, pertanto, la stessa è stata ammessa a finanziamento;

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue tra

il Ministero della Salute (di seguito "Ministero"), in qualità di Amministrazione titolare, rappresentato dalla **Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto** – Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "Ex DGRIC")

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori** del progetto, rappresentato dal Dott. **Gustavo Galmozzi** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **80018230153** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **MARCELLO DERACO** (codice fiscale **DRCMCL62M24C747N**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-TR1-2023-12377228** dal titolo "***Peritoneal Metastases and Pseudomyxoma Peritonei from Epithelial Appendiceal Neoplasms: Increasing knowledge and optimizing treatment through translational research (A-ME-MI)***"

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 IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori** codice fiscale **80018230153;**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **MARCELLO DERACO**, codice fiscale **DRCMCL62M24C747N;**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-TR1-2023-12377228** dal titolo "**Peritoneal Metastases and Pseudomyxoma Peritonei from Epithelial**

Appendiceal Neoplasms: Increasing knowledge and optimizing treatment through translational research (A-ME-MI)", 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 dichiari 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 dichiari 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 **€963.250,00** (**novecentosessantatremiladuecentocinquanta/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziate in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, concernente la ripartizione degli interventi di investimento

della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.

6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

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

1. Con la sottoscrizione della presente Convenzione, il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, per quanto di competenza, si obbligano a:

1) assicurare il rispetto di tutte le disposizioni previste dalla normativa comunitaria e nazionale, con particolare riferimento a quanto previsto dal Reg. (UE) 2021/241 e dal D. L. n. 77 del 31/05/2021, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n. 108;
2) garantire il rispetto di eventuali previsioni normative, orientamenti o istruzioni tecniche emanate dal Ministero della salute, dal Ministero dell'economia e delle finanze, dalla Commissione Europea ovvero da altri soggetti coinvolti nell'attuazione verifica e controllo delle azioni relative al PNRR, anche successivamente alla sottoscrizione della presente Convenzione;
3) assicurare l'adozione di misure adeguate volte a rispettare il principio di sana gestione finanziaria secondo quanto disciplinato nel Regolamento finanziario (UE, Euratom) 2018/1046 e nell'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241, in particolare in materia di prevenzione e contrasto dei conflitti di interessi, delle frodi, della corruzione, del doppio finanziamento e di recupero e restituzione dei fondi che sono stati indebitamente assegnati;
4) rispettare, a pena di sospensione o revoca del finanziamento in caso di accertata violazione, il principio di "non arrecare danno significativo" (DSNH) agli obiettivi ambientali a norma dell'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852, i principi trasversali previsti dal PNRR quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), la parità di genere, producendo dati relativi ai destinatari effettivi dei progetti anche disaggregati per genere (in relazione agli articoli 2, 3, paragrafo 3, del TUE, 8, 10, 19 e 157 del TFUE, e 21 e 23 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea), l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani ed eventuali ulteriori requisiti e condizionalità specifiche dell'investimento oggetto della presente Convenzione;
5) adottare proprie procedure interne, assicurando la conformità ai regolamenti comunitari e a quanto indicato dal Ministero nella descrizione delle funzioni e delle procedure in essere dal Ministero;
6) dare piena attuazione al progetto così come illustrato nel Programma di ricerca, ammesso a finanziamento dal Ministero, garantendo l'avvio tempestivo delle attività progettuali per non incorrere in ritardi attuativi e concludere il progetto nella forma, nei modi e nei tempi previsti, nel rispetto della tempistica prevista dal relativo cronoprogramma di attuazione e di sottoporre al Ministero le eventuali modifiche al progetto;
7) assicurare il rispetto della normativa vigente sugli aiuti di Stato;
8) assicurare il rispetto dei criteri di ammissibilità delle spese e delle quote percentuali previste dal presente avviso pubblico per le varie voci di costo, che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate, al netto di eventuali economie riscontrate sul finanziamento assegnato e sulle sole spese eleggibili, dopo verifica da parte del Ministero;
9) garantire, nel caso in cui si faccia ricorso alle procedure di appalto, il rispetto di quanto previsto dal decreto legislativo n. 50/2016 e s.m.i.; rispettare, in caso di ricorso diretto ad esperti esterni all'Amministrazione, la conformità alla pertinente disciplina comunitaria e nazionale, nonché alle eventuali specifiche circolari/disciplinari che potranno essere adottati dal Ministero;

10) individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando il Ministero sugli stessi;
11) mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all'andamento gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
12) effettuare i controlli ordinari di gestione e di regolarità amministrativo-contabile previsti dalla normativa vigente, e le verifiche sul conflitto di interessi, sul doppio finanziamento e quelle previste dalla normativa antiriciclaggio ("titolare effettivo");
13) utilizzare il sistema informatico "ReGiS, finalizzato a raccogliere, registrare e archiviare in formato elettronico i dati per ciascuna operazione necessari per la sorveglianza, la valutazione, la gestione finanziaria, la verifica e l'audit, secondo quanto previsto dall'art. 22.2 lettera d) del Regolamento (UE) 2021/241 e tenendo conto delle indicazioni che verranno fornite dagli organi competenti per il tramite del Ministero;
14) caricare sul portale Workflow della Ricerca e nel sistema "ReGiS" la documentazione tecnico scientifica sullo stato di avanzamento del progetto atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso;
15) caricare sul sistema informativo "ReGiS" la documentazione atta a comprovare il corretto svolgimento dei controlli ordinari previsti dalla normativa vigente in merito alle procedure di gara espletate per l'aggiudicazione degli eventuali appalti o subcontratti e eventuali altra documentazione richiesta dalle Amministrazioni centrali deputate alla gestione complessiva del PNRR;
16) garantire la correttezza, l'affidabilità e la congruenza con il tracciato informativo previsto per l'alimentazione del sistema informativo "ReGiS" dei dati di monitoraggio riferiti al CUP Master e ai CUP delle singole Unità operative sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale, e di quelli che comprovano il conseguimento degli obiettivi dell'intervento quantificati in base agli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura e assicurarne l'inserimento con cadenza almeno bimestrale delle spese (nel termine massimo di 10 giorni successivi all'ultimo giorno del bimestre) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS", unitamente alla documentazione probatoria pertinente, salvo diversa comunicazione;
17) rispettare l'obbligo di indicazione del CUP su tutti gli atti amministrativo/contabili relativi al progetto e sui documenti collegati alle relative procedure di acquisto e fatturazione;
18) fornire tutte le informazioni richieste relativamente alle procedure e alle verifiche in relazione alle spese rendicontate conformemente alle procedure e agli strumenti adottati dal Ministero;
19) garantire la conservazione della documentazione progettuale in fascicoli cartacei e/o informatici per assicurare la completa tracciabilità delle operazioni - nel rispetto di quanto previsto all'art. 9, punto 4, del D.L. n. 77 del 31 maggio 2021, convertito con modificazioni dalla L. n. 108/2021 - che, nelle diverse fasi di controllo e verifica previste dal sistema di gestione e controllo del PNRR, dovranno essere messi prontamente a disposizione su richiesta dell'Amministrazione centrale titolare di intervento PNRR, del Servizio centrale per il PNRR del MEF, dell'Unità di Audit, della Commissione europea, dell'OLAF, della Corte dei Conti europea (ECA), della Procura europea (EPPO) e delle competenti Autorità giudiziarie nazionali, autorizzando la Commissione, l'OLAF, la Corte dei conti e l'EPPO a esercitare i diritti di cui all'articolo 129, paragrafo 1, del regolamento finanziario (UE; EURATOM) 1046/2018;
20) facilitare le verifiche dell'Ufficio competente per i controlli del Ministero, dell'Unità di Audit, della Commissione europea e di altri organismi autorizzati, che verranno eventualmente effettuate anche attraverso controlli in loco;
21) assicurare che le spese del Progetto di ricerca non siano oggetto, anche parzialmente, di altri finanziamenti, contributi o agevolazioni a valere su fondi pubblici nazionali e/o comunitari (divieto del doppio finanziamento);
22) garantire la disponibilità dei documenti giustificativi relativi alle spese sostenute e ai target realizzati così come previsto ai sensi dell'articolo 9 punto 4 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108;
23) predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS" i relativi documenti riferiti alle procedure e i giustificativi di spesa e pagamento necessari ai controlli ordinari di legalità e ai controlli amministrativo-contabili previsti dalla legislazione nazionale applicabile, nel rispetto di quanto previsto dall'articolo 22 del Reg. (UE) n. 2021/241 e dell'art. 9 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in

legge 29 luglio 2021, n. 108 la documentazione;

24) assicurare che tutte le spese rendicontate siano state effettuate entro il periodo di svolgimento del progetto e che gli eventuali pagamenti per fatture emesse nel periodo di svolgimento del progetto siano completate entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;
25) inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi),le richieste di pagamento al Ministero tramite il portale Workflow della Ricerca e/o il sistema informativo "ReGiS" con allegata la rendicontazione dettagliata delle spese effettivamente sostenute e del contributo al perseguimento delle milestones e dei target associati alla misura PNRR di riferimento, unitamente ai documenti giustificativi appropriati secondo le tempistiche e le modalità riportate nei dispositivi attuativi;
26) garantire l'utilizzo di un conto corrente dedicato necessario per l'erogazione dei pagamenti e l'adozione di una contabilità separata o di un'apposita codificazione contabile e informatizzata per tutte le transazioni relative al progetto al fine di assicurare la tracciabilità dell'utilizzo delle risorse del PNRR;
27) assicurare, direttamente o attraverso le Istituzioni da esso dipendenti in cui saranno svolte le attività di ricerca, l'anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
28) partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero.
29) garantire, anche attraverso la trasmissione di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento del progetto, che il Ministero riceva tutte le informazioni necessarie, relative alle linee di attività per l'elaborazione delle relazioni annuali di cui all'articolo 31 del Regolamento (UE) n. 2021/241, nonché qualsiasi altra informazione eventualmente richiesta;
30) conseguire il raggiungimento degli obiettivi dell'intervento, quantificati secondo gli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura PNRR di riferimento, e fornire, su richiesta dal Ministero, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
31) garantire il rispetto degli obblighi in materia di comunicazione e informazione previsti dall'art. 34 del Regolamento (UE) 2021/241 indicando nella documentazione progettuale che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicito riferimento al finanziamento da parte dell'Unione europea e all'iniziativa Next Generation EU (ad es. utilizzando la frase "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN"), riportando nella documentazione progettuale il logo dell'Unione europea e fornire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia web sia social, in linea con quanto previsto dalla Strategia di Comunicazione del PNRR;
32) fornire i documenti e le informazioni necessarie secondo le tempistiche previste e le scadenze stabilite dai Regolamenti comunitari e dal Ministero e per tutta la durata del progetto;
33) garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero sull'avvio e l'andamento di eventuali procedimenti di carattere giudiziario, civile, penale o amministrativo che dovessero interessare le operazioni oggetto del progetto, comunicare le irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie, nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;
34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno", riconducibile alla misura oggetto del presente avviso pubblico, tenuto conto che, ai sensi dell'art. 3, comma 3, del Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza "la comunicazione di informazioni per l'aggiornamento degli indicatori comuni ha luogo ogni anno entro il 28 febbraio e il 31 agosto. Il periodo di riferimento copre l'intero periodo di attuazione del piano, dal 1° febbraio 2020 in poi, se del caso, fino alle rispettive date limiti del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno."

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

1. Il Ministero con la presente convenzione rappresenta alla controparte che il monitoraggio tecnico-scientifico sarà svolto dalla Ex DGRIC, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno

svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.

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

Art. 7 Valutazione intermedia

1. Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre trenta (30) giorni da tale termine, il Soggetto attuatore-beneficiario trasmette al Ministero tramite il portale Workflow della ricerca la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca, sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator, contenente la descrizione delle attività progettuali svolte complessivamente e dalle singole unità operative, da cui risulti lo stato avanzamento lavori (SAL) e il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel progetto approvato. Tale relazione deve contenere una sintesi, a cura del Principal Investigator, che illustri, nella globalità, lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate da eventuali Enti co-finanziatori e l'apporto fornito da eventuali subcontraenti. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Ex DGRIC, sarà caricata dal Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator all'interno del sistema informativo "ReGiS".
2. Il Ministero ha facoltà, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
3. La Ex DGRIC del Ministero della Salute, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, ha facoltà di comunicare all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del medesimo Ministero, che sussistono le condizioni per non erogare le successive quote a rimborso, subordinandole all' esito positivo del giudizio in ordine alla relazione finale, qualora la relazione

intermedia, all'esito dell'istruttoria, non sia considerata idonea a dimostrare che siano stati pienamente raggiunti gli obiettivi medio termine o emerga che essa sia stata condotta non in piena conformità con quanto previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore-beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.

4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c), un dossier, qualora la relazione intermedia, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
   - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
   - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
   - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
   - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate;
   - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'aree del meridione.
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali, in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dal presente avviso pubblico e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore-beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
5. La Ex DGRIC del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte

delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.

8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
   - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
   - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore-beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore-beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

1. Le procedure di erogazione dei fondi su richiesta del Soggetto attuatore-beneficiario a titolo di anticipazione e a titolo di rimborso all'Unità di missione del Ministero della salute seguono le specifiche modalità in conformità con quanto indicato 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 rappresentate legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia ovverosia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore-beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di 6 mesi dalla data di scadenza originale, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore-beneficiario e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca.
2. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata solo dopo la presentazione della relazione di medio termine ovverosia 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 IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Gustavo Galmozzi**, codice fiscale **GLMGTV51A20E648P** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **MARCELLO DERACO**, codice fiscale **DRCMCL62M24C747N**

1 - General information

Project code: PNRR-TR1-2023-12377228

Project topic: C1) Tumori rari: sostegno e potenziamento delle infrastrutture necessarie a sostenere la ricerca

PI / Coordinator: DERACO MARCELLO

Applicant Institution: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano

Call section: Tumori Rari

Proposal title: Peritoneal Metastases and Pseudomyxoma Peritonei from Epithelial Appendiceal Neoplasms: Increasing knowledge and optimizing treatment through translational research (A-ME-MI)

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Oncology 2 - Translational Clinical

Project Classification SS: Developmental Therapeutics - DT

Project Keyword 1: Early-stage, pilot clinical trials of novel anticancer therapeutic and drug-delivery strategies involving pharmacokinetic, pharmacodynamic, toxicologic, or pharmacogenomic endpoints

Project Request: **Animals:** [ ] **Humans:** [X] **Clinical trial:** [X]

Project total financing request to the MOH: € 963.250

Free keywords: Pilot clinical trials, tumor derived organoids, registry, biobank, omics, digital spatial profilling on epithelial appendiceal neoplasms

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).	[X]
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	[X]
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).	[X]
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.	[X]

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

Appendiceal epithelial tumors are rare neoplasms with a high tendency to spread to the peritoneum and a broad morphologic and biologic spectrum. The commonest histotype is the low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN), related to pseudomyxoma peritonei (PMP) syndrome. Even rarer and more aggressive are high-grade appendiceal mucinous neoplasm (HAMN), mucinous, signet ring cell, and undifferentiated carcinomas, tumors resembling classic colon adenocarcinoma, and Goblet cell adenocarcinoma (GCA), exhibiting both endocrine and epithelial elements.
Their biological behavior is poorly understood, and clinical management deserves improvement. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) is currently the treatment of choice for PMP. However, selecting patients with more aggressive subtypes for this combined strategy is still a concern. Reliable tumor-related biomarkers to refine risk prediction in individual patients, thus avoiding unnecessary complex interventions, are an unmet clinical need. Understanding the molecular mechanisms that drive clinical behavior will improve prognostic stratification and develop novel treatments.
Taking advantage of world-renowned expertise accumulated in managing rare peritoneal surface malignancies (PSM) over the last decade, the PSM unit of our institute plans to conduct, in collaboration with the University of Messina. This project comprises translational and clinical research on epithelial appendiceal tumors. The translational section will include 1) the omic studies to generate a new molecular taxonomy of these diseases; 2) the development of a biobank for normal and tumor tissue; 3) the establishment of tumor-derived organoid cultures to provide a platform to perform preclinical tests, identify new prognostic biomarkers and characterize the biological features of the diseases. The clinical section will involve the development of an international registry on epithelial appendiceal tumors and conducting clinical trials testing patient-tailored (PtT)-HIPEC based on preclinical drug sensitivity tests performed on TDOs.
The biological assessment of the diseases with omics studies will help identify biological prognostic markers that will optimize the selection of patients who might best benefit from the combined procedure. The development of TDO and the patient-tailored HIPEC are expected to improve survival benefits further. Developing a registry and a multicentric biobank will deepen our knowledge regarding these entities' clinical and molecular landscape.
Research protocols for rare diseases, like epithelial appendiceal neoplasms, are not attractive for private pharmaceutical companies, so advances in knowledge mainly depend on financial support from non-profit funding associations and governmental research supporting initiatives.

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

2 - Participants & contacts

Project Code: PNRR-TR1-2023-12377228

Call section: Tumori Rari

Applicant Institution: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano

Applicant/PI Coordinator: DERACO MARCELLO

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano	80018230153	SS TUMORI PERITONEALI	LEADER	X	X
2 - Università di Messina	03051890832	Unit of General Surgery Unit of Pathology	COLLABORATOR	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - BARATTI DARIO CARLO ANGELO	Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano	Co-PI
2 - Macrì Antonio	Università di Messina	Leader UO2
3 - IENI ANTONIO	Università di Messina	COLLABORATOR
4 - KUSAMURA SHIGEKI	Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano	COLLABORATOR
5 - Gariboldi Manuela	Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano	COLLABORATOR
6 Under 40 - ZANUTTO SUSANNA	Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano	COLLABORATOR
7 Under 40 - Lorenc Ewelina Julia	Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano	COLLABORATOR

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - BARATTI DARIO CARLO ANGELO	X			15/03/1964	M
2 - Macrì Antonio				03/02/1966	M
3 - IENI ANTONIO				16/03/1976	M
4 - KUSAMURA SHIGEKI				22/12/1970	M
5 - Gariboldi Manuela				01/03/1965	F
6 Under 40 - ZANUTTO SUSANNA				01/10/1983	F
7 Under 40 - Lorenc Ewelina Julia				13/01/1993	F

Responsible who requests CE authorization: DERACO MARCELLO

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 - Nasso Enrica	Università di Messina	30/12/1997	F	Collaborator	Graduation on Pharmacology	Department of Clinical and Experimental Medicine
1 - GIORDANO WALTER GIUSEPPE	Università di Messina	23/06/1997	M	Collaborator	Degree on Medical Biotechnologies	Fellow of Pathological Anatomy, Biomolecular laboratory

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, via Venezian 1-20133 Milano Italy
PEC: direzione.scientifica@pec.istitutotumori.mi.it

Operative Unit Number 2:

Address: Azienda Ospedaliera Universitaria ¿G. Martino¿ - Messina, Consolare Valeria, 1-98125 Messina Italy
PEC: protocollo@pec.unime.it

Operative Unit Number 3:

Address: -
PEC: -

Operative Unit Number 4:

Address: -
PEC: -

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: -
PEC: -

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: DERACO
First Name: MARCELLO
Last name at birth:
Gender: M

Title: Principal investigator
Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 24/08/1962
Place of Birth: Cittanova

Official H index (Scopus or Web of Science): 48.0

Scopus Author Id:7003943133 **ORCID ID:**0000-0003-4549-1395 **RESEARCH ID:**CMB-1015-2022

Contact address

Current organisation name: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: SS TUMORI PERITONEALI
Street: Via G. Venezian 1
Postcode / Cedex: 20133 **Town:** Milano
Phone:+39335247236 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Paris IX	Specialization / Specializzazione	Diplome Universitaire on Oncology	1992	1993
University of Messina Italy	Specialization / Specializzazione	General Surgery	1987	1992
University of Messina Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery Cum Laude	1981	1987

Personal Statement:

As for many rare malignancies due to the lack of specific studies, the biological behaviour of Epithelial Appendiceal Neoplasms (EAN) and the efficacy of chemotherapeutic drugs for systemic or local treatment are still poorly understood. The project aims to improve biological, genetic and pharmacological knowledges to optimise outcomes of patients with EAN. Dr. Deraco, project PI, is a recognised expert in the field of rare peritoneal malignancies having dedicated most of his professional life to the research and treatment of EAN, Peritoneal Mesothelioma and Pseudomyxoma Peritonei. The role of Dr. Deraco, as Project PI, is to coordinate the participating units overseeing the administrative and scientific activities.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milan	Postgraduation School on General Surgery	Milan-Italy	Redident's Tutor	2015	2023
ESPSO (European School of Peritoneal Surface Oncology)	Peritoneal Surface Oncology	Brussells Belgium	Co-Director and Mentor	2014	2023
University Tor Vergata - School on Surgery of the Digestive Tract	Postgraduate School on Surgery of the Digestive Tract	Rome-Italy	Teacher on peritoneal Surface Malignancies	2011	2015
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Surgery	Milan-Italy	Associated Researcher	1989	1991
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Surgery and Dept of Experimental Oncology	Milan-Italy	Associated Researcher	1994	1997
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Surgery	Milan-Italy	Staff Surgeon	1998	2005
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Surgery	Milan-Italy	High Speciality (Responsible) for Peritoneal Surface Malignancies Program	2006	2016
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Surgery	Milan Italy	Director on Peritoneal Surface Malignancies Unit	2017	2023

Other awards and honors

January 22, 2004: International Award Vivisalute;

November 20, 2007: Award to the Professional Career: Pico Città di Mirandola;

November 10 2012: Award to the Medical Research: Anassilaos Reggio Calabria;

February 2016: Man of the Year 2016 by the ASPSM (American Society of Peritoneal Surface Malignancies)

Other CV informations

Marcello Deraco has been (1991-94) Clinical-Reserecher Fellow at the Institut Gustave Roussy, Villejuif-France, at the Royal Marsden Hospital, London-UK, and the Washington Cancer Institute, Washington DC-USA. Since 1994 as PI or Co-Investigator carries out multiple international and national research projects, funded by peer review competitive calls with special interest on Rare Tumors as Appendiceal Neoplasms Peritoneal Mesothelioma and Pseudomyxoma Peritonei. As Co-Director and Mentor of European School of Peritoneal Surface Oncology he has constantly carried out training activities for numerous fellows. In 2013 obtained the National Scientific Qualification as a First and Second Level Lecturer in General Surgery. He is member of several Steering Committee of Trials and Guidelines.

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

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei	Article	1758-1765	101	2014	10.1002/bjs.9674	25329419	34	C
Immunohistochemical Evaluation of Minichromosome Maintenance Protein 7 (MCM7), Topoisomerase II?, and Ki-67 in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma Patients Using Tissue Microarray	Article	4344-4351	22	2015	10.1245/s10434-015-4498-z	25777091	14	F
The role of baseline inflammatory-based scores and serum tumor markers to risk stratify pseudomyxoma peritonei patients treated with cytoreduction (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)	Article	1097-1105	41	2015	10.1016/j.ejso.2015.04.005	26026742	17	C
Treatment principles for peritoneal surface malignancies	Article	124-145	71	2016	NOT_FOUND	26847729	5	F
Toward the molecular dissection of peritoneal pseudomyxoma	Article	2097-2103	27	2016	10.1093/annonc/mdw314	27502722	37	L
Pseudomyxoma Peritonei of Extra-Appendiceal Origin: A Comparative Study	Article	4222-4230	23	2016	10.1245/s10434-016-5350-9	27352203	20	C
Validation of the Recent PSOGI Pathological Classification of Pseudomyxoma Peritonei in a Single-Center Series of 265 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy	Article	404-413	25	2018	10.1245/s10434-017-6252-1	29159742	44	L
Clinical Surveillance After Macroscopically Complete Surgery for Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms (LAMN) with or Without Limited Peritoneal Spread: Long-Term Results in a Prospective Series	Article	878-884	25	2018	10.1245/s10434-017-6305-5	29270877	40	L
Dose-Dependent Effect of Red Blood Cells Transfusion on Perioperative and Long-Term Outcomes in Peritoneal Surface Malignancies Treated with Cytoreduction and HIPEC	Article	3264-3270	25	2018	10.1245/s10434-018-6630-3	30051371	13	C
Learning Curve, Training Program, and Monitorization of Surgical Performance of Peritoneal Surface Malignancies Centers	Article	507-517	27	2018	10.1016/j.soc.2018.02.009	29935686	21	C
Well differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-the experience of the PSOGI registry	Article	371-375	45	2019	10.1016/j.ejso.2018.10.065	30473172	6	F
Clinico-pathological outcomes after total parietal peritonectomy, cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced serous papillary peritoneal carcinoma submitted to neoadjuvant systemic chemotherapy- largest single institute	Article	2103-2108	45	2019	10.1016/j.ejso.2019.06.021	31230982	4	F
Phase II randomized study on tissue distribution and pharmacokinetics of cisplatin according to different levels of intra-abdominal pressure (IAP) during HIPEC (NCT02949791)	Article	82-88	47	2021	10.1016/j.ejso.2019.06.022	31262599	10	C

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Prognostic Impact of Primary Side and RAS/RAF Mutations in a Surgical Series of Colorectal Cancer with Peritoneal Metastases	Article	3332-3342	28	2021	10.1245/s10434-020-09161-7	32974694	10	L
The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei after Cytoreductive Surgery	Article	NOT_FOUND	156	2021	10.1001/jamasurg.2020.6363	33502455	25	L
Impact of Previous Gynecologic Surgical Procedures on Outcomes of Non-Gynecologic Peritoneal Malignancies Mimicking Ovarian Cancer: Less Is More?	Article	2899-2908	28	2021	10.1245/s10434-021-09587-7	33641011	4	L
Systemic metastases from low-grade and high-grade pseudomyxoma peritonei: Treatments and outcomes	Article	1590-1597	48(7)	2022	10.1016/j.ejso.2022.01.010	NOT_FOUND	1	L
ASO Author Reflections: Management of Recurrent Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery and HIPEC	Article	415-416	30	2023	10.1245/s10434-022-12456-6	36085391	0	L
Relapse of Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Pattern of Failure, Clinical Management and Outcomes	Article	404-414	30	2023	10.1245/s10434-022-12367-6	36094689	1	L
Diagnostic and Therapeutic Algorithm for Appendiceal Tumors and Pseudomyxoma Peritonei: A Consensus of the Peritoneal Malignancies Oncoteam of the Italian Society of Surgical Oncology (SICO)	Article	NOT_FOUND	15	2023	10.3390/cancers15030728	NOT_FOUND	0	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.**
Circulating tumor markers: Predictors of incomplete cytoreduction and powerful determinants of outcome in pseudomyxoma peritonei	Article	1-8	108	2013	10.1002/jso.23329	23720095	26
Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)	Article	3140-3148	49	2013	10.1016/j.ejca.2013.05.027	23831335	85
FOLFOX-4 chemotherapy for patients with unresectable or relapsed peritoneal pseudomyxoma	Article	845-850	19	2014	10.1634/theoncologist.2014-0106	24951608	30
Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei	Article	1758-1765	101	2014	10.1002/bjs.9674	25329419	34
GNAS mutations as prognostic biomarker in patients with relapsed peritoneal pseudomyxoma receiving metronomic capecitabine and bevacizumab: A clinical and translational study	Article	NOT_FOUND	14	2016	10.1186/s12967-016-0877-x	27154293	27

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Toward the molecular dissection of peritoneal pseudomyxoma	Article	2097-2103	27	2016	10.1093/annonc/mdw314	27502722	37
The Role of Ki-67 and Pre-cytoreduction Parameters in Selecting Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma (DMPM) Patients for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)	Article	1468-1473	23	2016	10.1245/s10434-015-4962-9	26572754	39
Antitumor activity of miR-34a in peritoneal mesothelioma relies on c-MET and AXL inhibition: Persistent activation of ERK and AKT signaling as a possible cytoprotective mechanism	Article	NOT_FOUND	10	2017	10.1186/s13045-016-0387-6	28100259	27
Clinical Surveillance After Macroscopically Complete Surgery for Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms (LAMN) with or Without Limited Peritoneal Spread: Long-Term Results in a Prospective Series	Article	878-884	25	2018	10.1245/s10434-017-6305-5	29270877	40
Validation of the Recent PSOGI Pathological Classification of Pseudomyxoma Peritonei in a Single-Center Series of 265 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy	Article	404-413	25	2018	10.1245/s10434-017-6252-1	29159742	44

** Autocertificated

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
CNR-MIUR/national Centre of Research ¿University Minister	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2001-2003	Stage III / IV epithelial ovarian cancer with macroscopic residual disease after 1st line Chemotherapy: a multicentric prospective randomised study comparing loco regional approach + systemic chemotherapy vs systemic chemotherapy alone (CIPOV)	Collaborator	50.000,00	www.miur.gov.it
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori/Grant Institutional Research Associated Investigator	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori/	2021-2023	Phase II study of adjuvant pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for the prevention of peritoneal metastases after curative-intent surgery for high-risk colorectal cancer. Grant Institutional Research Associated Investigator;	Collaborator	36.800,00	www.istitutotumori.mi.it

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health Italy Ricerca Finalizzata 2019	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2020-2025	Organoids from colorectal peritoneal metastases to improve cytoreductive surgery and patient-tailored hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). A phase II trial.	Collaborator	449.240,00	www.salute.gov.it
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)-CRUK (CANCER RESEARCH UK)-FUNDATION AECC (SPANISH ASSOCIATION AGAINST CANCER)	Fondazione IRCCS istituto nazionale dei Tumori Milan Italy/ Manchester University/ The Cristie NHS Manchester UK/Val D'Hebron Institute of Oncology Barcelona Spain/ University of Turin Italy/Istituto Oncologico Candiolo Italy /Fondazione Edo Elvo Tempia	2020-2025	ACCELERATOR AWARD: Pseudomyxoma peritonei: building a European multicentric cohort to accelerate new therapeutic perspectives	Coordinator	2.641.633,00	www.cancerresearchuk.org/funding-for-researchers/accelerator-award www.airc.it www.asociacioncontraelcancer.es
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan Italy	2016-2021	Pseudomyxoma peritonei: optimizing treatment by exploring the connections between oncogene mutations and inflammation	Coordinator	452.000,00	www.airc.it
Ministry of Health (Italy) RICERCA FINALIZZATA 2009	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan Italy	2011-2016	Peritoneal Mesothelioma: Optimize Outcomes by the Integration of new Prognostic Factors and Potential Therapeutic Targets in a Individualized Treatment based on Molecular Characterization and Chemosensitivity Profile on Primary Cultures	Coordinator	377.500,00	www.salute.gov.it
National Organization for Rare Disorders (NORD)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2012-2014	Pseudomyxoma Peritonei: Prognostic Analysis of Micro-RNA and Other Biological Factors Using Tissue Microarray	Coordinator	50.000,00	www.raredisease.org
ISS National Institute of Health	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2007-2011	Innovative management of patients with Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma: Clinical-Diagnostic Pathway and New Therapeutic Targets	Coordinator	140.000,00	www.iss.it
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan italy	2013-2014	Effects of high Intra-abdominal pressure on tissue diffusion and pharmacokinectics of cisplatin during HIPEC	Collaborator	100.000,00	www.airc.it

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan Italy	2005-2007	Analysis of survival and biological markers in peritoneal mesothelioma managed with an innovative treatment (GRANT AIRC 2005-2007). Ricercatore Responsabile;	Coordinator	95.000,00	www.airc.it

2.3 CO-PI Profile

Last Name: BARATTI
First Name: DARIO CARLO ANGELO

Last name at birth:
Gender: M

Title: Co-PI
Nationality: Italiana
Date of birth: 15/03/1964

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Milano

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

Scopus Author Id:6603624996 **ORCID ID:**0000-0002-5442-2642 **RESEARCH ID:**E-5502-2017

Contact address

Current organisation name: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: SS TUMORI PERITONEALI
Street: Via Giacomo Venezian 1
Postcode / Cedex: 20133
Town: Milano
Phone:+393395303891
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Residency Program in Digestive Surgery - University of Milano	Specialization / Specializzazione	Digestive Surgery	1992	1997
School of Medicine - University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1983	1990

Personal Statement:
The CO-PI is an internationally renowned opinion leader in peritoneal oncology with a broad theoretical and clinical background in the management of peritoneal surface malignancies. He is currently the PI of two clinical and translational funded research protocols in this field. His role in the project will be to collaborate with the PI in the scientific coordination of the study, to supervise the surgical procedures of cytoreductive surgery and HIPEC surgical, and to coordinate the postoperative management of the enrolled patients.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Italian Ministry of the University and Scientific Research	NA	Roma, Italy	National Scientific Qualification for Full professor of Surgery	2020	2029
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	Institutional Review Board	Milano, Italy	Senior Surgical Member of the Institutional Review Board	2021	2023
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	Scientific Directorate	Milano, Italy	Member of the Advisory Board of the Scientific Directorate	2016	2023
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	Peritoneal Surface Malignancy Unit, Colorectal Cancer Service	Milano, Italy	Staff Surgeon, in charge of surgical and clinical management of patients with peritoneal malignancies by cytoreductive surgery and HIPEC	2001	2003
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	Melanoma and Sarcoma Unit	Milano, Italy	Surgical Fellow; clinical and research activity in the field of surgical and comprehensive management of soft tissue sarcomas.	1999	2000
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	Gastrointestinal Surgery Unit	Milano, Italy	Surgical fellow; clinical and research activity in the field of colorectal and gastrointestinal malignancies.	1998	1999

Other awards and honors

Abilitazione Scientifica Nazionale per Professore di I Fascia in Chirurgia Generale. (Bando D.D. 2175/2018 settore concorsuale 06/c1 chirurgia generale; 09.11.2020).
Primo premio al 10° Meeting della Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI) per la presentazione ¿Reverse Spleno-renal Shunt After Liver Transplantation¿ (Milano, 17.05.1997).

Other CV informations

In 2012, Dario Baratti, MD has started a program at the Colorectal Unit of the National Cancer Institute in Milan (Italy) to manage advanced and/or relapsed colorectal cancer by advanced cytoreductive surgical procedures (peritonectomies combined with a multivisceral resection). The results have been reported at the Society of Surgical Oncology meeting (14th International Symposium on Regional Cancer Therapies. Phoenix, AZ. February 16-18, 2019. and in the Annals Of Surgical Oncology (Baratti et al. Ann Surg Oncol 2020;27:98-106)
He has introduced for the first time at the National Cancer Institute of Milan (Italy) the minimally invasive procedure of Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for the treatment of peritoneal malignancies.

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
ASO Author Reflections: Pathologic Classification of Pseudomyxoma Peritonei	Review	844-845	25	2018	10.1245/s10434-018-6892-9	30324483	1	F

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Management and complete resection of peritoneal and bone metastases from mucinous rectal carcinoma	Article	NP20-NP23	107	2021	10.1177/0300891620977695	33297874	0	L
Validation of a Nomogram to Predict Recurrence in Patients with Mucinous Neoplasms of the Appendix with Peritoneal Dissemination After Cytoreductive Surgery and HIPEC	Article	7553-7563	29	2022	10.1245/s10434-022-12060-8	35876926	1	C
Systemic metastases from low-grade and high-grade pseudomyxoma peritonei: Treatments and outcomes	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1016/j.ejso.2022.01.010	NOT_FOUND	1	F
Preliminary results of a program for the implementation of laparoscopic colorectal surgery in an Italian comprehensive cancer center during the COVID-19 pandemic	Article	1271-1279	74	2022	10.1007/s13304-022-01283-9	35606625	1	F
Complications and Mortality Rate of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Italian Peritoneal Surface Malignancies Oncoteam Results Analysis	Article	NOT_FOUND	14	2022	10.3390/cancers14235824	NOT_FOUND	1	L
Relapse of Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Pattern of Failure, Clinical Management and Outcomes	Article	404-414	30	2023	10.1245/s10434-022-12367-6	36094689	1	F
Peritoneal metastases: Challenges for the surgeon	Article	195-215	70	2015	NOT_FOUND	25752673	5	F
Treatment principles for peritoneal surface malignancies	Article	124-145	71	2016	NOT_FOUND	26847729	5	L
Comparative study of mucinous and non-mucinous appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination treated by cyoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)	Article	1132-1139	47	2021	10.1016/j.ejso.2020.08.017	33280949	5	L
Prognostic Impact of Primary Side and RAS/RAF Mutations in a Surgical Series of Colorectal Cancer with Peritoneal Metastases	Article	3332-3342	28	2021	10.1245/s10434-020-09161-7	32974694	10	F
Mesothelin and osteopontin as circulating markers of diffuse malignant peritoneal mesothelioma: A preliminary study	Article	792-798	44	2018	10.1016/j.ejso.2018.02.010	29503128	11	C
Should a history of extraperitoneal disease be a contraindication to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer peritoneal metastases?	Article	1026-1034	61	2018	10.1097/DCR.0000000000001156	30086051	17	F
Colorectal Peritoneal Metastases Treated by Perioperative Systemic Chemotherapy and Cytoreductive Surgery With or Without Mitomycin C-Based HIPEC: A Comparative Study Using the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS)	Article	98-106	27	2020	10.1245/s10434-019-07935-2	31691116	17	F

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the Time of Primary Curative Surgery in Patients with Colorectal Cancer at High Risk for Metachronous Peritoneal Metastases	Article	167-175	24	2017	10.1245/s10434-016-5488-5	27519353	20	F
Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the Time of Primary Curative Surgery in Patients with Colorectal Cancer at High Risk for Metachronous Peritoneal Metastases	Article	167-175	24	2017	10.1245/s10434-016-5488-5	27519353	26	F
Validation of the Recent PSOGI Pathological Classification of Pseudomyxoma Peritonei in a Single-Center Series of 265 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy	Article	404-413	25	2018	10.1245/s10434-017-6252-1	29159742	44	F
Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review	Article	209-222	100	2016	10.1016/j.critrevonc.2016.01.017	26867984	68	F
Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)	Article	3140-3148	49	2013	10.1016/j.ejca.2013.05.027	23831335	85	F

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

** Autocertificated

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori/Grant Institutional Research Associated Investigator	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2022-2026	Harnessing the extracellular matrix to awaken the immune response in patients with peritoneal metastasis.	Collaborator	563.000,00	www.istitutotumori.mi.it
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori/Grant Institutional Research Associated Investigator	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori/	2021-2023	Phase II study of adjuvant pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for the prevention of peritoneal metastases after curative-intent surgery for high-risk colorectal cancer. Grant Institutional Research Associated Investigator;	Coordinator	36.800,00	www.istitutotumori.mi.it
Ministry of Health Italy Ricerca Finalizzata 2019	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2020-2025	Organoids from colorectal peritoneal metastases to improve cytoreductive surgery and patient-tailored hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). A phase II trial.	Coordinator	449.240,00	www.salute.gov.it

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)-CRUK (CANCER RESEARCH UK)-FUNDATION AECC (SPANISH ASSOCIATION AGAINST CANCER)	Fondazione IRCCS istituto nazionale dei Tumori Milan Italy/ Manchester University/ The Cristie NHS Manchester UK/Val D'Hebron Institute of Oncology Barcelona Spain/ University of Turin Italy/Istituto Oncologico Candiolo Italy /Fondazione Edo Elvo Tempia	2020-2025	ACCELERATOR AWARD: Pseudomyxoma peritonei: building a European multicentric cohort to accelerate new therapeutic perspectives	Collaborator	2.641.633,00	www.cancerresearchuk.org/funding-for-researchers/accelerator-award www.airc.it www.asociacioncontraelcancer.es
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan Italy	2016-2021	Pseudomyxoma peritonei: optimizing treatment by exploring the connections between oncogene mutations and inflammation	Collaborator	452.000,00	www.airc.it
Ministry of Health (Italy) RICERCA FINALIZZATA 2009	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan Italy	2011-2016	Peritoneal Mesothelioma: Optimize Outcomes by the Integration of new Prognostic Factors and Potential Therapeutic Targets in a Individualized Treatment based on Molecular Characterization and Chemosensitivity Profile on Primary Cultures	Collaborator	377.500,00	www.salute.gov.it
National Organization for Rare Disorders (NORD)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2012-2014	Pseudomyxoma Peritonei: Prognostic Analysis of Micro-RNA and Other Biological Factors Using Tissue Microarray	Collaborator	50.000,00	www.raredisease.org
ISS National Institute of Health	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2007-2011	Innovative management of patients with Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma: Clinical-Diagnostic Pathway and New Therapeutic Targets	Collaborator	140.000,00	www.iss.it
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan italy	2013-2014	Effects of high Intra-abdominal pressure on tissue diffusion and pharmacokinectics of cisplatin during HIPEC	Collaborator	135.000,00	www.airc.it
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan Italy	2005-2007	Analysis of survival and biological markers in peritoneal mesothelioma managed with an innovative treatment	Collaborator	95.000,00	www.airc.it

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Macrì
First Name: Antonio
Last name at birth:
Gender: M

Title: Leader UO2
Country of residence: ITALY
Nationality: italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 03/02/1966
Place of Birth: Locri

Official H index (Scopus or Web of Science): 18.0

Scopus Author Id:7005350121 **ORCID ID:**0000-0003-2671-5314 **RESEARCH ID:**HZI-4317-2023

Contact address

Current organisation name: Università di Messina
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of General Surgery
Unit of Pathology

Street: AOU "G. Martino"
Postcode / Cedex: 98125 **Town:** Messina
Phone:+393381774993 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Faculty of Medicine and Surgery - Università di Messina	Specialization / Specializzazione	General Surgery	1990	1995
Faculty of Medicine and Surgery - Università di Messina	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	1984	1990

Personal Statement:

Prof. Antonio Macrì is Full Professor of Surgery, Department of Human Pathology, University of Messina, Italy where is responsible for the clinical and translational research for Appendiceal Neoplasms, Peritoneal Surface Malignancies and Sarcomas. He is the Author of approximately 200 scientific articles and manuscript. Member of editorial board and reviewer for many international journals. He is active membre of the Peritoneal Surface Malignancies Group of SICO. As Leader of UO2 he will have the role of coordinating the University of Messina team and supervising all clinical and scientific activities. Coherently with his skills, Prof. Macrì will be responsible for the enrollment, selection and treatment of candidate patients for the project's clinical studies.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina School of Medicine	General Surgery	Messina Italy	Full Professor	2019	2023
University of Messina School of Medicine	General Surgery	Messina Italy	Associate Professor	2006	2019

Other awards and honors

1991-92: Bonino-Pulejo award;
1990-95: Italian Ministry of the University award;
1992: International Lions Club Award

Grant

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

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: IENI
First Name: ANTONIO
Last name at birth:
Gender: M

Title: COLLABORATOR
Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 16/03/1976
Place of Birth: Messina

Official H index (Scopus or Web of Science): 21.0

Scopus Author Id:526021273500 **ORCID ID:**0000-0003-2878-3572 **RESEARCH ID:**AAC-7265-2019

Contact address

Current organisation name: Università di Messina
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of General Surgery
Unit of Pathology

Street: Via Consolare Valeria 1
Postcode / Cedex: 98122
Town: Messina
Phone:00393389997070
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina School of Medicine	PhD	Oncology	2008	2011
University of Messina School of Medicine	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	1994	2000

Personal Statement:

Prof. Antonio Ieni is currently fully dedicated to biological cancer research and clinical trials. He has an extensive experience in translational research, specially for morphological classification, biomarker development, molecular mapping of human malignant tumors and therapeutical application in medical oncology. These skills fits well with the aims of the project.
He will be responsible for the biological research of the project and for the implementation of Patient Derived Organoid development in the Laboratory of Messina University.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina, School of Medicine	DPT of Pathology	Messina Italy	Associate Professor	2021	2023
University of Messina, School of Medicine	DPT of Pathology	Messina Italy	Researcher	2014	2020

Other awards and honors

NA

Grant

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

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: KUSAMURA
First Name: SHIGEKI
Last name at birth:
Gender: M

Title: COLLABORATOR
Country of residence: ITALY
Nationality: Italian
Country of Birth: JAPAN
Date of birth: 22/12/1970
Place of Birth: Giappone

Official H index (Scopus or Web of Science): 48.0

Scopus Author Id:6603537782 **ORCID ID:**0000-0002-3116-277X **RESEARCH ID:**J-1868-2017

Contact address

Current organisation name: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: SS TUMORI PERITONEALI
Street: Via Giacomo Venezian 1
Postcode / Cedex: 20133
Town: Milano
Phone:+393400867040
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
San Raffaele University- Milan Italy	Specialization / Specializzazione	Gastrointestinal Surgery	2005	2010
State University of Campinas-School of Medical Science- DPT Gynecology	PhD	Gynecology Oncology	2002	2006
State University of Campinas School of Medical Science DPT Gynecology	Specialization / Specializzazione	Ginecology	1996	1998
State University of Campinas-Brasil-School of Medical Science	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine	1990	1995

Personal Statement:

Dr. Shigeki Kusamura, MD Ph.D. is an international opinion leader in peritoneal surface oncology, specialized in treating peritoneal surface malignancies, especially peritoneal mesothelioma and pseudomyxoma peritonei with cytoreductive surgery and HIPEC. He is the author of 165 peer-reviewed publications. His role in the project will be to collaborate with the PI in the scientific coordination of the study, to enroll patients in the clinical trials, to supervise the surgical procedures of cytoreductive surgery and HIPEC surgical, and to coordinate the postoperative management of the enrolled patients.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Surgery	Milan Italy	Staff Surgeon	2020	2023
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Surgery Peritoneal Surface Malignancies Unit	Milan Italy	Clinical Researcher	2017	2020
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Surgery	Milan Italy	Clinical Researcher	2011	2016

Other awards and honors

In 2013 dr. Kusamura was invited to the Celebration of the National Day for Cancer Research, held at the Palazzo del Quirinale ¿Rome, Italy, in the presence of the President of the Republic, Giorgio Napolitano, and the Minister of Health, Beatrice Lorenzin.

Dr. Shigeki Kusamura is currently considered the second most important international expert in HIPEC and pseudomyxoma peritonei according to the Expertscape classification (https://www.expertscape.com/ex/pseudomyxoma+peritonei).

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2022-2027	Unfolding the interactions between cancer cells and immunity in the tumor microenvironment of Pseudomyxoma Peritonei (No. 27619)	Coordinator	820.000,00	https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigator-grant
Ministry of Health Italy Ricerca Finalizzata 2019	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2020-2025	Organoids from colorectal peritoneal metastases to improve cytoreductive surgery and patient-tailored hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). A phase II trial. (No. RF-2019-12370456)	Collaborator	449.240,00	www.salute.gov.it
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)-CRUK (CANCER RESEARCH UK)-FUNDATION AECC (SPANISH ASSOCIATION AGAINST CANCER)	Fondazione IRCCS istituto nazionale dei Tumori Milan Italy/ Manchester University/ The Cristie NHS Manchester UK/Val D'Hebron Institute of Oncology Barcelona Spain/ University of Turin Italy/Istituto Oncologico Candiolo Italy /Fondazione Edo Elvo Tempia	2020-2025	ACCELERATOR AWARD: Pseudomyxoma peritonei: building a European multicentric cohort to accelerate new therapeutic perspectives (No. 24285)	Collaborator	2.641.633,00	www.cancerresearchuk.org/funding-for-researchers/accelerator-award https://www.airc.it/ricercatori/bandi-per-ricercatori/accelerator-award www.asociacioncontraelcancer.es

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan Italy	2016-2021	Pseudomyxoma peritonei: optimizing treatment by exploring the connections between oncogene mutations and inflammation (No. 19206)	Collaborator	452.000,00	www.airc.it
Ministry of Health (Italy) RICERCA FINALIZZATA 2009	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan Italy	2011-2016	Peritoneal Mesothelioma: Optimize Outcomes by the Integration of new Prognostic Factors and Potential Therapeutic Targets in a Individualized Treatment based on Molecular Characterization and Chemosensitivity Profile on Primary Cultures	Collaborator	377.500,00	www.salute.gov.it
National Organization for Rare Disorders (NORD)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2012-2014	Pseudomyxoma Peritonei: Prognostic Analysis of Micro-RNA and Other Biological Factors Using Tissue Microarray	Collaborator	50.000,00	www.raredisease.org
ISS National Institute of Health	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	2007-2011	Innovative management of patients with Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma: Clinical-Diagnostic Pathway and New Therapeutic Targets	Collaborator	140.000,00	www.iss.it
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan italy	2013-2014	Effects of high Intra-abdominal pressure on tissue diffusion and pharmacokinectics of cisplatin during HIPEC	Coordinator	135.000,00	www.airc.it
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milan Italy	2005-2007	Analysis of survival and biological markers in peritoneal mesothelioma managed with an innovative treatment	Collaborator	95.000,00	www.airc.it

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Gariboldi
First Name: Manuela
Last name at birth: Gariboldi
Gender: F

Title: COLLABORATOR
Country of residence: ITALY
Nationality: italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 01/03/1965
Place of Birth: Monza

Official H index (Scopus or Web of Science): 35.0

Scopus Author Id:7003940110 **ORCID ID:**0000-0001-8406-165X **RESEARCH ID:**K-4744-2016

Contact address

Current organisation name: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: SS TUMORI PERITONEALI
Street: Via Birona 60
Postcode / Cedex: 20900
Town: Milano
Phone:+393388797963
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
School of Medicine, University of Milano	Specialization / Specializzazione	Medical genetics	1995	1999
Dept. of Genetics and Biology of Microrganisms, University of Milano, Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree in Biological Sciences - Molecular and cellular genetics	1984	1990

Personal Statement:

I have solid experience in genomics and transcriptomics studies on CRC. I am involved in the development and biobanking of organoids from peritoneal malignancies and CRC and their molecular and functional characterization. My group has already successfully created 3D-organoid models from CRC, metastases, and normal colon tissue, as well as from pseudomyxoma peritonei, for use in identifying new targets and novel therapeutic approaches for the treatment of CRC. In this project, I will be responsible for supervising all the procedures for developing and bio-banking organoids, in vitro screening of chemotherapeutic treatments, and overseeing omics analyses.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Research Molecular Epigenomics Unit	Milano, Italy	Director of Unit	2023	2023
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori	Scientific Directorate	Milano, Italy	Member of the Steering Committee of INT-OU PhD program	2019	2023
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Experimental Oncology and Molecular Medicine Genetic Epidemiology and Pharmacogenomics Unit	Milano, Italy	Permanent staff member	2001	2023
IFOM - Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare	Molecular genetics of cancer	Milano, Italy	Visiting Scientist/Head of Unit	2001	2018
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Experimental Oncology	Milano, Italy	Research associate	1994	2001
RIKEN - Tsukuba- Japan	The Genome Sciences Center	Tsukuba, Japan	Post doctoral fellow	1999	2000
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Experimental Oncology	Milano, Italy	Research fellow	1990	1994
University of Milano	Department of Genetics and Biology of Microrganisms	Milano, Italy	Undergraduate student	1988	1990

Other awards and honors

- Two AIRC fellowships, Italian Association for Cancer Research, Milan, Italy (1990, 1992)
- AIRC International short term research fellowship (1999)
- Two Science and Technology Agency (STA) fellowships, Japan International Science and Technology Exchange Centre (1999, 2000)
- Member of the Functional Annotation of the Mammalian Genome (Fantom) Consortium (2000)

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano	2022-2027	Unfolding the interactions between cancer cells and immunity in the tumor microenvironment of Pseudomyxoma Peritonei (No. 27619)	Collaborator	820.000,00	https://www.airc.it/fondazione/cosa-facciamo/cosa-finanziamo/investigator-grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC (ITALIAN ASSOCIATION CANCER RESEARCH)-CRUK (CANCER RESEARCH UK)-FUNDATION AECC (SPANISH ASSOCIATION AGAINST CANCER)	Fondazione IRCCS istituto nazionale dei Tumori Milan Italy/ Manchester University/ The Cristie NHS Manchester UK/Val D'Hebron Institute of Oncology Barcelona Spain/ University of Turin Italy/Istituto Oncologico Candiolo Italy /Fondazione Edo Elvo Tempia	2020-2025	Pseudomyxoma peritonei: building a European multicentric cohort to accelerate new therapeutic perspectives (No. 24285)	Coordinator	2.641.633,00	https://www.airc.it/ricercatori/bandi-per-ricercatori/accelerator-award
European Union's Horizon 2020 research and innovation program	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano	2019-2025	ONCOBIOME - Gut OncoMicrobiome Signatures (GOMS) associated with cancer incidence, prognosis and prediction of treatment response (No 825410)	Coordinator	223.750,00	https://cordis.europa.eu/project/id/825410
H2020-MSCA-ITN 2018	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano	2019	Phys2Biomed, Biomechanics in health and disease:advanced physical tools for innovative early diagnosis Collaborator	Collaborator	3.911.782,00	https://cordis.europa.eu/project/id/812772
AIRC 5x1000 Extension Program (Multiunit Extension 2016)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano	2017	Tumor-Microenvironment related changes as new tools for early detection and assessment of high-risk disease (No 12162)	Coordinator	228.465,00	https://programmi5permille.airc.it/programmi-speciali/diagnosi-precoce-cancro-molecole-spia/
AIRC 5x1000	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano	2012	Tumor-Microenvironment related changes as new tools for early detection and assessment of high-risk disease (No 12162)	Coordinator	318.891,00	https://programmi5permille.airc.it/programmi-speciali/diagnosi-precoce-cancro-molecole-spia/

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: ZANUTTO
First Name: SUSANNA
Last name at birth:
Gender: F

Title: COLLABORATOR
Country of residence: ITALY
Nationality: italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 01/10/1983
Place of Birth: milano

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

Scopus Author Id:K-3431-2018 **ORCID ID:**0000-0001-6115-8424 **RESEARCH ID:**35115982500

Contact address

Current organisation name: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: SS TUMORI PERITONEALI
Street: via amadeo, 42
Postcode / Cedex: 20133
Town: milano
Phone:+393488628705
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Milano	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biomedical Biotechnologies and Molecular Medicine - Medical biotechnologies, genetics	2005	5007
Università degli Studi di Milano	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Medical biotechnologies, genetics	2002	2005

Personal Statement:
I work in Dr. Gariboldi¿s group and have extensive experience in preparing and analyzing samples (both tissue and blood) for genomics and transcriptomics studies on CRC. I am currently working on liquid biopsies of CRC patients to identify circulating markers released from the tumor tissue or its microenvironment that could be used for early diagnosis of CRC. I will help the PI in collecting samples and organoids for the biobank and preparing samples for omics analysis.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Research Molecular Epigenomics Unit	Milano, Italy	Researcher	2019	2023
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Research Molecular Epigenomics Unit	Milano, Italy	Scholarship holder (carried out at IFOM - Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare)	2012	2019
IFOM - Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare	Molecular genetics of cancer	Milano, Italy	Scholarship holder	2009	2011
Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori	Department of Research Molecular Epigenomics Unit	Milano, Italy	Researcher	2019	2023

Other awards and honors

NA

Grant

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

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Lorenc
First Name: Ewelina Julia
Last name at birth:
Gender: F

Title: COLLABORATOR
Country of residence: ITALY
Nationality: Polacca
Country of Birth: POLAND
Date of birth: 13/01/1993
Place of Birth: Wodzislaw Slaski

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

Scopus Author Id:57464971500 **ORCID ID:**0000-0003-2257-9079 **RESEARCH ID:**DVH-4474-2022

Contact address

Current organisation name: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: SS TUMORI PERITONEALI
Street: via G. Venezian 1
Postcode / Cedex: 20133 **Town:** Milano
Phone:+393515223254 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Milano - Italy	PhD	Physics, astrophysics and applied physics mechanobiology	2019	2023
Michalik Marta Jagiellonian University Cracow ¿ Poland	Master's Degree / Laurea Magistrale	Molecular biotechnologies	2016	2018
Agricultural university, Cracow ¿ Poland	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnologies	2012	2016

Personal Statement:

I work in Dr. Gariboldi's group, with whom I also collaborated during my PhD in mechanobiology for the study of the physical caharteristics of organoids and extracellular matrices, and have extensive experience in developing organoids from peritoneal diseases and culturing them in Matrigel or physiologically relevant extracellular matrices. I will contribute to the project by developing organoids and conducting on them drug treatments.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Milano	Interdisciplinary Centre for Nanostructured Materials and Interfaces (CIMaINa)	Milano,	PhD-student	2019	2023
Friedrich-Alexander Universitat Fabry Ben	Department of Research	Erlangen, Germany	PhD intern	2022	2022
Polish Academy of Science	Intern Institute of Nuclear Phusics	Cracow, Poland	PhD intern	2021	2021

Other awards and honors

2023 FEBS Young Travel Founds Awards from The Federation of European Biochemical Societies

Grant

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

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

Last Name: Nasso
First Name: Enrica
Last name at birth:
Gender: F

Title: Collaborator
Nationality: Italiana
Date of birth: 30/12/1997
Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Cinquefrondi

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

Scopus Author Id:NA **ORCID ID:**NA **RESEARCH ID:**NA

Contact address

Current organisation name: Università di Messina
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of General Surgery
Unit of Pathology

Street: Via Consolare Valeria, 1
Postcode / Cedex: 98124
Town: Messina
Phone:+393428696953
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina School of Farmacy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Farmacy	2016	2022

Personal Statement:

I graduated in Pharmacy from the University of Messina in October 2022. From January 2023, I am a volunteer intern in the Department of Clinical and Experimental Medicine and will be involved in all aspects of the biological experiments that will be conducted at the University of Messina. I will be trained in organoid development and processing by the INT group and will transfer the technology to our institution.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina	Department of Clinical and Experimental Medicine	Messina Italy	Trainee	2023	2023

Other awards and honors

NA

Grant

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

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

Last Name: GIORDANO
First Name: WALTER GIUSEPPE

Last name at birth:
Gender: M

Title: Collaborator
Nationality: Italiana
Date of birth: 23/06/1997

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Soverato

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

Scopus Author Id:NA **ORCID ID:**NA **RESEARCH ID:**NA

Contact address

Current organisation name: Università di Messina
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Unit of General Surgery
Unit of Pathology

Street: via Fiorina Sardo 51
Postcode / Cedex: 98040 **Town:** Rometta Marea
Phone:+393774875237 **Phone 2:**

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical Biotechnologies	2020	2022
University of Messina School of Biology	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biology	2016	2020

Personal Statement:

I¿ve been attending the molecular pathology laboratory of the University Policlinic of Messina since May 2022. I¿m graduated in Medical Biotechnologies in December 2022 and together Dr. Giuffrè and Dr. Lentini, I collaborated for the realization of my thesis study entitled ¿Mutational analysis of BRAF gene in familial melanoma¿. In this study were selected some families and in each of these was evaluated the incidence of BRAF mutations and this also in relation to the melanoma histotype.
During my attendance in this laboratory, I learned different methods such as DNA and RNA extraction¿s techniques from tissue and cytological samples, mutational analysis of RAS (KRAS and NRAS), BRAF and EGFR genes by real-time PCR, immunohistochemical analysis of MMR and PD-L1 protein expression.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina	Pathological Anatomy, Biomolecular laboratory	Messina Italy	Fellow	2022	2023

Other awards and honors

NA

Grant

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

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
ZANUTTO SUSANNA	Exploring the association with disease recurrence of miRNAs predictive of colorectal cancer	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2021	10.1177/17246008211064915	NOT_FOUND	0	F
ZANUTTO SUSANNA	Plasma miRNA-based signatures in CRC screening programs	Article	1164-1173	146	2020	10.1002/ijc.32573	31304978	22	O
ZANUTTO SUSANNA	A methodological procedure for evaluating the impact of hemolysis on circulating microRNAs	Article	315-320	13	2017	10.3892/ol.2016.5452	NOT_FOUND	37	O
ZANUTTO SUSANNA	Metformin transiently inhibits colorectal cancer cell proliferation as a result of either AMPK activation or increased ROS production	Article	NOT_FOUND	7	2017	10.1038/s41598-017-16149-z	29167573	85	O
ZANUTTO SUSANNA	Circulating miR-378 in plasma: A reliable, haemolysis-independent biomarker for colorectal cancer	Article	1001-1007	110	2014	10.1038/bjc.2013.819	24423916	99	O
Gariboldi Manuela	Mediterranean diet to prevent the development of colon diseases: A meta-analysis of gut microbiota studies	Article	NOT_FOUND	13	2021	10.3390/nu13072234	34209683	23	L
Gariboldi Manuela	MIF/CD74 axis is a target for novel therapies in colon carcinomatosis	Article	1-15	36	2017	10.1186/s13046-016-0475-z	28114961	26	L
Gariboldi Manuela	The Effects of miR-20a on p21: Two Mechanisms Blocking Growth Arrest in TGF-?-Responsive Colon Carcinoma	Article	3105-3114	230	2015	10.1002/jcp.25051	26012475	33	O
Gariboldi Manuela	Circulating free DNA in a screening program for early colorectal cancer detection	Article	115-121	100	2014	10.1700/1491.16389	24852853	33	O
Gariboldi Manuela	Role of cMET in the development and progression of colorectal cancer	Article	18056-18077	14	2013	10.3390/ijms140918056	24005867	38	O
KUSAMURA SHIGEKI	Splicing modulation as novel therapeutic strategy against diffuse malignant peritoneal mesothelioma	Article	215-225	39	2019	10.1016/j.ebiom.2018.12.025	30581150	18	O

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
KUSAMURA SHIGEKI	Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Article	36-59	47	2021	10.1016/j.ejso.2020.02.011	32209311	19	F
KUSAMURA SHIGEKI	Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases From a Small Bowel Adenocarcinoma: Multi-Institutional Experience	Article	1184-1192	25	2018	10.1245/s10434-018-6369-x	29484565	20	O
KUSAMURA SHIGEKI	The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei after Cytoreductive Surgery	Article	NOT_FOUND	156	2021	10.1001/jamasurg.2020.6363	33502455	25	F
KUSAMURA SHIGEKI	Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment	Article	11-35	47	2021	10.1016/j.ejso.2020.02.012	32199769	34	O
IENI ANTONIO	The micropapillary/hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: A review of series described in the literature compared to a series from one southern Italy pathology institution	Review	521-527	17	2016	10.1007/s11154-016-9398-4	27896649	27	F
IENI ANTONIO	The increasing prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in papillary microcarcinoma	Article	301-309	19	2018	10.1007/s11154-018-9474-z	30456477	33	O
IENI ANTONIO	Histologic grading based on counting poorly differentiated clusters in preoperative biopsy predicts nodal involvement and pTNM stage in colorectal cancer patients	Article	268-275	45	2014	10.1016/j.humpath.2013.07.046	24289972	39	O
IENI ANTONIO	Androgen receptor (AR), E-Cadherin, and Ki-67 as emerging targets and novel prognostic markers in triple-negative breast cancer (TNBC) patients	Article	NOT_FOUND	10	2015	10.1371/journal.pone.0128368	26039245	47	O
IENI ANTONIO	Histological grading in colorectal cancer: New insights and perspectives	Article	1059-1067	30	2015	10.14670/HH-11-633	26004398	49	O

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Macrì Antonio	Upfront debulking surgery versus interval debulking surgery for advanced tubo-ovarian high-grade serous carcinoma and diffuse peritoneal metastases treated with peritonectomy procedures plus HIPEC	Article	1208-1219	120	2019	10.1002/jso.25703	31531879	8	O
Macrì Antonio	Giant retroperitoneal liposarcoma: Case report and review of the literature	Article	23-26	9	2015	10.1016/j.ijscr.2015.02.019	NOT_FOUND	13	L
Macrì Antonio	The role of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of serosal involved gastric cancer	Article	2019-2022	34	2014	NOT_FOUND	24692741	15	L
Macrì Antonio	The use of intraperitoneal chemotherapy for gastric malignancies	Article	879-888	19	2019	10.1080/14737140.2019.1671189	31544548	16	F
Macrì Antonio	Short-term outcome of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Preliminary analysis of a multicentre study	Article	5689-5693	34	2014	NOT_FOUND	25275075	20	F
BARATTI DARIO CARLO ANGELO	Primary peritoneal serous carcinoma treated by cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A multi-institutional study of 36 patients	Article	742-747	39	2013	10.1016/j.ejso.2013.02.018	23510853	16	O
BARATTI DARIO CARLO ANGELO	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the Time of Primary Curative Surgery in Patients with Colorectal Cancer at High Risk for Metachronous Peritoneal Metastases	Article	167-175	24	2017	10.1245/s10434-016-5488-5	27519353	26	F
BARATTI DARIO CARLO ANGELO	Validation of the Recent PSOGI Pathological Classification of Pseudomyxoma Peritonei in a Single-Center Series of 265 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy	Article	404-413	25	2018	10.1245/s10434-017-6252-1	29159742	44	F
BARATTI DARIO CARLO ANGELO	Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review	Article	209-222	100	2016	10.1016/j.critrevonc.2016.01.017	26867984	68	F

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BARATTI DARIO CARLO ANGELO	Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)	Article	3140-3148	49	2013	10.1016/j.ejca.2013.05.027	23831335	85	F

* 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
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. [X]

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.	[X]
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	[X]
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.	[X]
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?	[X]

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?	X
The Ministry of Health occasionally could contacts Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	X
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

Appendiceal epithelial tumors (AET) are exceedingly rare neoplasms characterized by a high tendency to peritoneal spread, and a wide morphologic and biologic spectrum. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) is currently the treatment of choice for AET with peritoneal dissemination. However, selecting patients for this complex and potentially harmful approach is still a concern, as prognosis is often unpredictable, especially for the most aggressive subtypes. We will conduct a Phase II clinical trial to demonstrate that patient-tailored HIPEC based on preclinical drug sensitivity tests performed on tumor-derived organoids (TDO) will improve prognosis. Also, we will perform omic studies to generate a new molecular taxonomy of AET, develop a biobank for normal and tumor tissue, and use TDO as a platform to identify new prognostic biomarkers and characterize the biological features of AET. Finally, we will built an international registry on EAT

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

Appendiceal epithelial tumors are rare neoplasms with a high tendency to spread to the peritoneum and a wide morphologic and biologic spectrum. The minimally invasive low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN), related to pseudomyxoma peritonei (PMP) syndrome is the commonest histotype. Even rarer and more aggressive are high-grade appendiceal mucinous neoplasm (HAMN), mucinous, signet ring cell, and undifferentiated carcinomas, tumors resembling classic colon adenocarcinoma, and Goblet cell adenocarcinoma (GCA), exhibiting both endocrine and epithelial elements. The classification of the latter subtypes is confusing. Their biological behaviour and clinical management are still poorly understood. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) has become the treatment of choice for PMP, but selecting patients with more aggressive subtypes for this combined strategy is still a concern. Treatment allocation is currently based on clinical/pathological features, but these factors are insufficiently discriminatory, as prognosis remains grim and highly unpredictable.
Reliable tumour-related biomarkers to refine risk prediction in individual patients, thus avoiding unnecessary complex interventions, are an unmet clinical need. Better understanding of the molecular mechanisms that drives clinical behaviour will be instrumental to improve prognostic stratification and develop novel combination strategies in a biologically relevant setting.

Description and distribution of activities of each operating unit

The two Operative Units at Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT) and Università di Messina (UniME) can count on a multidisciplinary team composed by surgical oncologists, biologists, biotechnologists, pharmacologists,

biostatisticians, with wide experience in translational cancer genomics and cellular biology. The team comprises internationally known opinion leaders in Epithelial Appendiceal Neoplasms, as well as other rare peritoneal malignancies, management and surgeons highly qualified in CRS/HIPEC procedures. Furthermore, long lasting collaborations have been established over the past decade within international scientific society, such as PSOGI or ESSO.
OU1, based at Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori in Milano, is led by Dr. Deraco, and comprises by two subunits: the first (sbA), characterized by a clinical research component, is composed by the PI, the Co-PI and Dr. Kusamura. The sbA will take care of the clinical aspect of the project, being responsible of the enrollment of eligible patients and to perform the clinical studies described in Specific aims 3. Adequate sampling of specimens will be required; no published guidelines on sampling EAN are available and so this will depend on professional judgment of the pathologist (Dr Sabella). The entire appendix will be submitted for histology. The histological diagnosis will be performed according to classification system. All the slides will be reviewed by Dr Sabella before being submitted to biological assays. Furthermore, service of telepathology will be used for cases with unclear diagnosis and the case will be discussed collegially between participating clinicians. The second subunit (sbB), led by Dr Gariboldi and Dr. Zanutto, will perform the in vitro experiment from TDO generation and drug test to omics analysis with already available DSP and NGS technologies. Taking advantage from ongoing research experience sbB will set up a bio-bank for storage and sharing of biosamples among OUs. Besides research activity sbB will host and train young lab researcher of OU2.
OU2, based at Università di Messina, is similarly composed by clinical (sbC) and laboratory (sbD) teams. sbC, led by Dr Macrì, will mirror INT enrolling activity and will supervise the clinical studies at the Messina Hospital. In Messina the enrolling activity is expected to have a annual caseload equal to 35-40% of the INT. The sbD, composed by Dr Nasso and Dr Giordano, is expected to run experimental works under the supervision of Dr Ieni together with Dr Gariboldi. In facts, during the first six months from the start of the project, a period of training will take place at INT. Thus, young researchers from UniME will be hosted and tutored by the sbB for both generation of TDO and omics analysis. Protocols for TDO generation will be passed along to UniME from expert collaborators of Dr Gariboldi. Whole protocols for handling fresh and frozen specimens will be shared and made available among the OUs. OU1 will help OU2 both for the physical setting up of the biobank and for the virtual infrastructure part for sample registration and data sharing.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Biobank: to establish a sharable networking bio-bank, we will collect NGS data and clinical information into the common database with a virtual online tracking system to permit sample/data retrieval; both centres will establish a bio-bank for normal and tumor tissues, as well as blood specimens and in vitro models. Harmonization of SOPs for collection and storage of blood, frozen and FFPE tissue samples and their derived models, will be properly set up. OU1 has already a working bio-bank facility and optimized Standard Operating Procedures (SOPs) for collection and processing of tissue and blood samples. The knowledge and expertise will be passed along to the OU2 to install and start biobank at Università di Messina.
Omics: we will perform spatial transcriptomic profiling using the DSP GeoMX platform on a set of 70 prospective tissue samples (30 carcinoma and 40 Low- and High-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm). We will investigate expression patterns of immune and stromal subpopulations. In particular, we will focus on populations of immune cells (lymphocytes and macrophages primarily) and stromal cells (fibroblasts) located in the tumour invasive margin and co-localising with cancer cells. We will test whether proportions of different immune and stromal subpopulations vary in different patient subgroups and whether the expression patterns of those subpopulations are distinct. Primarily, changes in expression of immune checkpoint genes will be investigated and studied related to outcomes. We will contrast those expression patterns with the genomic data from the same samples to detect immune escape mechanisms such as loss or LOH of HLA genes, or mutations in antigen presenting machinery genes.
Blood and tumour specimens, collected from the prospective patients, will be analysed by WES to describe

germline/somatic variants and CNVs on both blood and frozen/FFPE tissue. Beside this, we will investigate by RNA sequencing (novel) transcripts abundance, SNPs, indels, differentially spliced genes and gene fusions that may be used to classify Epithelial Appendiceal Neoplasm. In summary, the prospective series will generate a new molecular taxonomy of Epithelial Appendiceal Neoplasm by integrating the genomic and transcriptomic data. Its prognostic capacity will be tested on the retrospective series.
In vitro 3D models: to gain insight into the biology underlying Appendiceal carcinomas and to identify key regulatory networks that sustain its progression generation of in vitro models using patient derived cells will be performed. Taking advantage of the expertise of the Gariboldi¿s team (OU1) in developing innovative 3D models (PMID: 28114961; 36460033), we will perform different approaches to test and identify robust protocols to understand new promising therapeutic strategies. We aim to use two main approaches: (1) developing organoid cultures (from 30 Epithelial Appendiceal Neoplasm patients from the prospective cohort); and (2) culturing patient-derived Epithelial Appendiceal Neoplasm cells in physiologically relevant extracellular matrices (PMID: 36460033). These techniques differ from traditional cell culture by maintaining cells in 3D cultures, allowing the maintenance of the tumor-initiating cells, thus reflecting more closely the characteristics of the original tumor. The establishment of Epithelial Appendical Neoplasm-derived organoid cultures will provide a platform to perform pre-clinical tests at multiple levels, identify new diagnostic biomarkers and characterize the biological features of Epithelial Appendiceal Neoplasm, generating new targets for treatment that will be further investigated. Expecting to have an overall success rate of at least 50% we will generate a minimum of 35 ± 5 TDOs will be generated. UO1 researchers will transfer knowledge and skills to UO2 and researchers from UO2 will be host for training in INT laboratories.

Specific aim 2

Appendiceal epithelial tumors are rare neoplasms with a high tendency to spread to the peritoneum and a broad morphologic and biologic spectrum. The commonest histotype is the low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN), related to pseudomyxoma peritonei (PMP) syndrome. Even rarer and more aggressive are high-grade appendiceal mucinous neoplasm (HAMN), mucinous, signet ring cell, and undifferentiated carcinomas, tumors resembling classic colon adenocarcinoma, and Goblet cell adenocarcinoma (GCA), exhibiting both endocrine and epithelial elements.
Their biological behavior is poorly understood, and clinical management deserves improvement. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) is currently the treatment of choice for PMP. However, selecting patients with more aggressive subtypes for this combined strategy is still a concern. Reliable tumor-related biomarkers to refine risk prediction in individual patients, thus avoiding unnecessary complex interventions, are an unmet clinical need. Understanding the molecular mechanisms that drive clinical behavior will improve prognostic stratification and develop novel treatments.
Taking advantage of world-renowned expertise accumulated in managing rare peritoneal surface malignancies (PSM) over the last decade, the PSM unit of our institute plans to conduct, in collaboration with the University of Messina. This project comprises translational and clinical research on epithelial appendiceal tumors. The translational section will include 1) the omic studies to generate a new molecular taxonomy of these diseases; 2) the development of a biobank for normal and tumor tissue; 3) the establishment of tumor-derived organoid cultures to provide a platform to perform preclinical tests, identify new prognostic biomarkers and characterize the biological features of the diseases. The clinical section will involve the development of an international registry on epithelial appendiceal tumors and conducting clinical trials testing patient-tailored (PtT)-HIPEC based on preclinical drug sensitivity tests performed on TDOs.
The biological assessment of the diseases with omics studies will help identify biological prognostic markers that will optimize the selection of patients who might best benefit from the combined procedure. The development of TDO and the patient-tailored HIPEC are expected to improve survival benefits further. Developing a registry and a multicentric biobank will deepen our knowledge regarding these entities' clinical and molecular landscape.
Research protocols for rare diseases, like epithelial appendiceal neoplasms, are not attractive for private pharmaceutical companies, so advances in knowledge mainly depend on financial support from non-profit funding associations and

governmental research supporting initiatives.

Specific aim 3

Peritoneal metastases (PM) are one of the most common site of progression for appendiceal high-grade tumors and pseudomyxoma peritonei. Cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) to control the microscopic residual disease has improved survival in several subsets of peritoneal surface malignancies. However, the current evidence is still insufficient to define the optimal drug schedule for HIPEC in peritoneal metastasis from appendiceal cancers and pseudomyxoma peritonei, despite the recent attempt to standardize the procedure through an international consensus.
The recent advent of tumor-derived organoids (TDO) has provided a unique opportunity as in vitro surrogate to predict therapeutic responses. Our group has developed in vitro HIPEC models involving TDO that mimic the same hyperthermic conditions as the clinical setting of HIPEC. We hypothesize that TDO can be used as a representative PM from appendiceal cancer and PMP models to test current agents in vitro under the same conditions as clinical HIPEC to select patient-tailored (PtT)-HIPEC regimens and improve the efficacy of this comprehensive treatment approach.
Study Primary Objective: to demonstrate the feasibility and the efficacy in controlling peritoneal disease after CRS with PtT-HIPEC, based on drug sensitivity tests performed in an in vitro HIPEC-model on PM appendiceal cancers TDO and PMP-TDO.
The study will involve two trials. The first is a prospective, single-center, open-label, non-comparative clinical trial (trial-1) where patients with 20 PM from appendiceal cancer will be treated with diagnostic laparoscopy, peri-operative S-CT, CRS and HIPEC according to the current clinical practice. Trial-1 will assess a strategy for using drugs for HIPEC on a personalized base and will evaluate the one-year peritoneal metastasis-free survival from the date of the combined procedure. The second (trial-2) is a prospective, single-center, open-label, feasibility clinical trial on 30 PMP patients treated with CRS and HIPEC. The primary endpoint is to test the feasibility of performing a drug sensitivity test on TDO-PMP; the results will allow us to establish the pattern of PM drug sensitivity and can guide the choice of treatment in case of relapse that happens in up to 40% of cases.
Trial-1 sample size calculation: with 20 PM appendiceal cancer patients, we estimated that the study power is 75% in case of a 43% relative reduction in the hazard of disease progression. We assumed an exponential distribution of event times, a baseline median PFS of 36 months according to international experience (Mercier, WJS 2022), and the use of a one-sided test at the 10% significance level, a choice justified by the exploratory nature of the study. Trial-2 sample size calculation is estimated on just the annual caseload of PMP at our center, as the primary purpose is the feasibility of performing the in vitro sensitivity test.
TDO will be used in an in vitro HIPEC model to assess responses of a set of candidate drugs suitable for intraperitoneal administration: oxaliplatin, mitomycin-C, irinotecan, cisplatin, carboplatin, melphalan, doxorubicin. In vitro, drug response will be used to select the most active HIPEC regimens in individual patients.
VLS will be performed before preoperative s-CT. Representative samples of PM will be taken to develop PM-appendiceal cancer TDO. In trial-1, preoperative s-CT XELOX, FOLFOX, FOLFIRI, or FOLFOXIRI. Bevacizumab or anti-epidermal growth factor receptor agents in RAS/RAF wild-type tumors may be added. CRS will be performed according to the Sugarbaker technique. Patient-tailored (PtT)-HIPEC will be performed according to the closed-abdomen technique. Perfusion temperature will be 42.5°C. Drugs will be selected according to the results of the sensitivity tests on the TDO-based preclinical model. The duration of the study will be 24 months for patient enrolment, followed by 36-month follow-up.

Experimental design aim 1

INT has already established a PMP biobank for material collected at surgery and various follow-up time. Based on INT experience, UniME will create a physical biobank to collect and store all biological specimens for omics and in vitro studies.

Thus, both Operative Units will collect and store the following biospecimens: blood, tumour tissue, normal tissue, and stool. Biospecimens will be stored at -80°, the biorepositories of both centres have emergency generators and fire suppressor systems. All critical systems are alarmed and all the archived biospecimens have back-up systems in case of failure of the primary cooling. Controlled entry to all areas and 24-hour monitoring of the sites prevents unauthorised access to sample processing or archiving areas and infrastructures. All biospecimens information, together with omics- and DSP-derived data, will be stored into a shared database with a virtual online tracking system to allow sample/data retrieval. The virtual biobank will take advantages of the ongoing biobank designed and built for other INT's projects. UniME will join the IT infrastructure.
During the 2 years of the project, the operational units together will collect samples from approximatively 70 EAN. Generated in-depth genetic data will build an EAN molecular taxonomy for the fine stratification in risk group affected patients. RNAseq will be run on tumour tissue only. The relative expression of an individual gene will be referenced to all tumours that are diploid for that gene, or, when available, to normal adjacent tissue. WES analysis will be run primarily on blood and tumour tissue for germline and somatic mutational status, respectively. Clinical data will be used to list clinical attributes and to link patients and samples identifiers. Digital Spatial Profiling will be performed in selected patients to further characterize the EAN immune microenvironment on FFPE samples. In case patient recruitment will turn out to be lower than the expected, FFPE tissue would be retrieved retrospectively from the pathology archives at both centres. Final aim of both omics and DSP characterization is to establish a public molecular platform ready to improve markers to be used in clinic.
Knowledge about the pathways involved in EAN generation is scarce, but the solid experience built on Pseudomyxoma peritonei and organoid models by Gariboldi's [PMID 36460033; 28114961; Varinelli L et al (manuscript in preparation)](see preliminary data picture) will serve as starting point to set up combinatorial culture conditions with essential growth factors that mimic the physiological microenvironment possibly present in patients. The development of EAN-derived organoid models will help to gain insight into the biology underlying these rare neoplasms and to identify key regulatory networks that sustain progression. Comparative WES analysis will be performed on selected tumour-derived organoids matched to their original tumour tissue to assess and confirm that models reproduce the in vivo tissue from which they derive. Organoids will be established starting from EAN patient tumour cells cultured either in matrigel or in physiologically relevant extracellular matrices derived from patients [PMID 36460033] that recreate the in vivo growth environment. This technique differs from traditional cell culture by maintaining cells in a 3D structure, reflecting more closely the characteristics of the original tumour, and giving insights in the importance of cell-matrix adhesion and intracellular signalling pathways in the progression of EAN. In addition, the establishment of EAN-derived organoids will serve as platform to perform multi-level pre-clinical tests, to characterize the biological mechanism of EAN. New insights into EAN biology will optimize patient management and treatment by improving survival and minimizing surgical morbidity.

Experimental design aim 2

CRS/HIPEC has been proposed as a standard of care in the treatment of peritoneal carcinomatosis from EAN, as well as colorectal cancer ands PMP.[PMID 23021719; 20227231] These combined procedures are associated with high incidence of severe morbidity and mortality that could be up to 28.8%, and 2.9%, respectively.[PMID 19474692] Moreover, CRS/HIPEC is highly resource consuming, representing a significant economic burden to the Health Care Systems.[PMID 20363094] Despite the increasing popularization of the technique, the combined treatment still suffers a broad range of variability, especially regarding the perioperative clinical and anesthesiological management, as well as the drugs' combination for HIPEC treatment.[PMID 33502455] A huge effort has been delivered to enhance the level of evidence supporting its application in various clinical circumstances by means of randomized clinical studies. The strengthening of evidence has taken place consistently but unfortunately at a very slow pace due to inherent difficulties in conducting prospective trials in the field of Peritoneal Surface Oncology.[PMID 18324445]
A reasonable option, in parallel to clinical trials, to increase the level of evidence supporting the combined treatment for EAN is conducting non-randomized controlled studies by means of a multicentre retrospective and prospective database

(DB). Moreover, a multicentre collaborative effort will allow further insight on eligibility for the combined treatment by the development of risk prediction models of factors affecting survival and morbidity/mortality.
We will establish a DB to:
- facilitate the analysis of clinical data;
- uniformly collect critical data;
- join resources and technologies to promote and improve EAN research;
- standardize collection and sharing of EAN related information;
- develop risk prediction models and nomograms for preoperative clinical decision making and for CRS/HIPEC treatment allocation.

Design: Data collected will include baseline demographic data, cancer-specific data, operative and non-operative cancer-related treatment, pathology and clinical outcome data. Centres will include not only cases undergoing successful operation, but also those considered not eligible for the treatment, and those with incomplete CRS due to unresectable disease.
eCRF: each researcher involved will use an institutional code, username, and password to access the web platform. INT will have access to all the pseudonymized data. The informatics data repository system will be developed using clinically relevant data to achieve the study's goals. No hard copies of CRF will be generated.
Recruitment: eligible patients will be informed about the study and proposed to participate. All the information regarding the study participants will be provided by a qualified research staff member and communicated in a private room. In case of acceptance, patients will sign consents and be recruited.
Collection Schedule: data will be collected during all phases of the patient treatment, encompassing the preoperative workup, intraoperative and immediate postoperative period, and follow-up.
Duration: patients will remain active until voluntarily withdraw or expire. Final DB recruitment of prospective patients will be completed at the end of twentieth month of the project. The collected data will be shredded after 10 years from enrolment of the last patient to allow a meaningful follow-up.
Pseudonymization: patient data will be pseudonymized by study number codified by each centre. The procedure will be performed according to GDPR. Only the PI of each centre will have access to the link between the DB number and the actual patient. The link will remain until study expiration, and used by the PI for retrieval of missing information.

Experimental design aim 3

Trial 1: a single-arm, open-label phase II trial conducted by both research centres in patients diagnosed with EAN. A total of twenty-five patients will be prospectively enrolled based on the following criteria:
diagnosis of PM from EAN;
PCI <20 and surgically resectable PM;
no distant metastases;
no contraindication to CRS/HIPEC;
signature of informed consent.
After the informed consent signature, eligible patients will have a laparoscopy before preoperative sCT to confirm PM diagnosis, stage the peritoneal disease, confirm surgical resectability, and provide representative samples of PM to develop TDO.
TDO will be used to select tailored HIPEC regimens in an in vitro model. A set of candidate drugs suitable for intraperitoneal administration will be tested on TDO under HIPEC conditions (same drug combinations, concentration, time, and temperature). Different concentrations will be tested to generate reproducible dose-response curves. In vitro drug response will be used to select HIPEC regimens in individual patients.
Perioperative sCT will be administered according to current guidelines. At the discretion of the treating medical oncologists, preoperative sCT will consist of at least either four 3-weekly cycles of capecitabine with oxaliplatin (XELOX), six 2-weekly cycles of 5-fluorouracil/leucovorin with oxaliplatin (FOLFOX), six 2-weekly cycles of 5-fluorouracil/leucovorin with irinotecan

(FOLFIRI), or six 2-weekly cycles of FOLFOXIRI. Bevacizumab or anti-epidermal growth factor receptor agents in RAS/RAF wild-type tumours may be added. All enrolled patients will have sCT in the preoperative phase to comply with our national guidelines and to not remain without treatment during the time interval needed for establishing TDO and performing in vitro drug-sensitivity assays.
Patients not experiencing disease progression during sCT will have CRS/HIPEC with drugs selected on the organoid-based preclinical model.
CRS will be performed according to the Sugarbaker [PMID 7826158] technique by a highly qualified surgical team. CRS and PtT-HIPEC will be scheduled within six weeks and at least four weeks after the completion of preoperative sCT and at least six weeks after the last administration of bevacizumab. PtT-HIPEC will be performed according to the closed-abdomen technique. Perfusion temperature will be 42.5°C. Drugs will be selected according to the results of the sensitivity tests on the TDO-based preclinical model.
All patients will undergo postoperative follow-up. Radiological disease progression will be defined as the appearance of any new peritoneal lesion by revised RECIST criteria.
The primary endpoint is progression-free survival from complete CRS and PtT-HIPEC. Secondary endpoints are treatment-related morbidity and mortality, which will be compared with historical data. For the sample size calculation see section methodologies and statistical analysis.
Trial-2: This is a prospective, open-label, feasibility clinical trial conducted by both research centres. Thirty patients with EAN treated with CRS/HIPEC in the participating centres will be enrolled. The study aims to test the feasibility of drug sensitivity tests on TDO from typical EAN. A set of candidate antiblastic drugs used for treating gastrointestinal tumours and potentially suitable for EAN will be tested in such assays. The results will establish the pattern of PM drug sensitivity that can guide the treatment choice in case of relapse, which happens in up to 40% of cases.
The first study endpoint is the feasibility of developing TDO from PM of EAN, determined as the proportion of patients for whom TDO will be successfully developed among all patients undergoing CRS/HIPEC selected to be included in the study.
The second study endpoint is the feasibility of performing drug sensitivity tests, defined as the proportion of patients in which sensitivity tests will provide reliable results out of those with successfully developed organoids.

Picture to support preliminary data

Preliminary Data_PNRR.pdf

Hypothesis and significance

Hypothesis 1a: The development of a biobank for normal and tumor tissue from patients with appendiceal neoplasms will foster the future research in this area to help understand the tumor biology of these entities.
Hypothesis 1b: The omic studies on Epithelial Appendiceal Neoplasm will generate a new molecular taxonomy of these diseases by integrating the genomic and transcriptomic data.
Hypothesis 1c: The establishment of Epithelial Appendical Neoplasm-derived organoid cultures will provide a platform to perform pre-clinical tests, identify new prognostic biomarkers and characterize the biological features of the disease
Hypothesis 2: The development of a large registry on Epithelial Appendiceal Neoplasm will help to understand the natural history and prognostic spectrum of the disease, as well as the creation, in the future of collaborative network dedicated to treatment standardization and translational research.
Hypothesis 3a: The conduction of a clinical trial on patient-tailored (PtT)-HIPEC will further optimize the survival of patients with Epithelial Appendiceal Cancer treated with cytoreductive surgery
Hypothesis 3b: The conduction of a clinical trial on patient-tailored (PtT)-HIPEC on patients with epithelial appendiceal mucinous neoplasm is feasible.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Biospecimens from normal and tumoural tissues will be collected during (T-1) diagnostic laparoscopy for EAN and at later time point (T0) during CRS/HIPEC.
Blood will be collected at T-1, T0 and after 4 months (T2) during follow-up visits.
Stools will be collected at T0 7/14 days before CRS/HIPEC .
All information about collection date, material will be archived in ad hoc excel database shared between the two research centres.
Human tissues: Tissues will be collected from patients with EAN. The primary appendiceal tumour, the metastatic lesions, apparent normal tissue, and blood samples will be harvested. Seventy patients will be included in the study, from which twenty-five and thirty will be enrolled for clinical trials 1 and 2, respectively. All the seventy (forty-five and fifteen by INT and UniME, respectively) patients will be used to performed in vitro and multiomics. We will characterize histologiacally and molecularly all the cases by IHC, by RNAseq and WES (I.e. Novaseq6000, Illumina), and by DSP (i.e. Visium Spatial Gene Expression Slide, 10XGenomics). We will try to generate PDOs from all patients for in vitro studies.
IHC analyses: EAN-derived FFPE blocks will be prepared for IHC analyses. Slices will be stained with hematoxylin and eosin. IHC will be performed using the following anti-human monoclonal antibodies: CD3, CD4, CD8, FOXP3, ki67, CD163, CD68, HLA-DR, CD11b, and CD66b. Images will be acquired with a DM6000B microscope (Leica). Staining will be performed automatically, using the Autostainer Link (Dako, Agilent, Santa Clara, CA).
PMP-TDO development: TDO will be developed as in Varinelli et al. TDO will be characterized and compared with their tumour of origin in terms of expression of specific EAN markers and maintenance of the tumour genetic landscape.
Repopulation experiments: Engineered EAN lesions will be obtained from EAN-TDO seed with peritoneal lesion matrix.
TDO maintenance, proliferation, and viability assays: TDO growing cells will be stained with anti-human Ki-67 and LGR5 antibodie, and their density will be expressed as the percentage of LGR5-positive cells.
WES: Indexed, paired-end libraries will be prepared using automated protocols. The exome-enriched libraries will then be paired-end sequenced (2 x 100 bp) on a highly efficient NGS platform in elevated output mode to generate a predicted >100X coverage of the exomes.
RNA-sequencing analyses: Indexed library preparation will be performed with the TruSeq stranded mRNA (Illumina) according to the manufacturer's instructions. RNA-sequencing will be performed in PE mode (2x75nt) on an Illumina NovaSeq6000 platform. Differentially expressed genes will be identified with DESeq2.
Spatial Transcriptomics: will be conducted following the Illumina technology, using the Visium Spatial Gene Expression Slide, 10XGenomics.
Evaluation of treatments on PMP models:. The impacts of treatments will be evaluated by IHC/IF viability/proliferation assays.

Statistic plan

Calculation of sample sizes of the clinical trials 1 and 2.
The trial-1 sample size calculation: with 25 PM Appendiceal cancer patients, we estimated that the study power is 73% in case of a 43% relative reduction in the hazard of disease progression. We assumed an exponential distribution of event times, a baseline median PFS of 36 months according to international experience [PMID 30957067], and the use of a one-sided test at the 10% significance level, a choice justified by the exploratory nature of the study. The accrual time will comprise the first two years followed by additional three years of follow-up. No interim analysis is foreseen.
Trial-2 sample size calculation is estimated on just the annual caseload of PMP at our centre, as the primary purpose is the feasibility of performing the in vitro sensitivity test.

Statistical analysis

Statistical analyses will be performed using GraphPad Prism software (GraphPad Software). Data will be expressed as mean and SEM. A two-sided Student's t-test will be used to compare paired groups. Differences among groups were evaluated using two-way ANOVA. Correlation between two categorical variables will be analysed with chi-squeare test.

Survival times were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. Data will be considered significant when p¿0.05.

Timing of analysis data

The enrolment will last from month 2 untill month 22 of the project
20 selected patients with T-1 and T0 enrolled during the first year will enter in clinical trial 1
30 selected patients with a relapses for PM enrolled during the first 18 months will enter in clinical trial 2
HIPEC regimen will be established based on the results from the matched organoid experiment.
All enrolled patients in trial-1 will be followed up as per clinical guidelines for no less than 120for 36 months. All the the patients in trial-2 will be followed up for 120 months from the treatment.

5.6 Expected outcomes

Through the multiomics studies, we will generate a new molecular taxonomy of EANs, identifying new prognostic biomarkers and characterizing the biological features of the diseases. The new taxonomy will lead to profile of risk-prognostic stratification of these neglected diseases, improving the decision making for both cure intensity and follow-up frequency.
Through the establishment of patient-derived organoids, we will provide a cutting edge platform to test new potential effective drugs, aiming to the optimization of the integrated treatment. Patient-derived organoids experiments will evaluate in a personalized medicine framework the HIPEC regimen that best fits donor patients. To this aim the designed clinical trials will be a good testing ground for the evaluation of the translational value of the project.
Through the establishment of a common clinical database linked to the multiomics data, we will be able to increase EAN population at study and to standardize prognostic tools. Once multiomics data will be available, the relationship between clinical and omics data will ease the findings of prognostic factors. In addition, we will encourage other clinical research centres to join and collaborate with us to increase standardized and shared clinical information about these rare diseases.
Through development of the EAN biobank, we will store and collect, under standardized high quality procedures, normal and tumour biospecimens from every patient involved in the project, which will be available for further studies.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

EAN are rare and have a non-distinctive clinical presentation and the related epidemiology is poorly known at the population level. EAN usually are diagnosed as an occasional finding in other surgery, (in women mainly for gynaecological disease) [PMID 33641011] during the histologic evaluation of colon specimens removed for other reasons or during histological evaluation of removed appendices.[PMID 29947345; 17763906; 20186577; 19490638] The rare available studies reported an increase in incidence across all tumour subtypes, stages of disease, age groups, and sex in the last two decades.[PMID 25560182; 32101643] In the same way, a population-based study from the Netherlands showed that the incidence of appendiceal mucinous adenocarcinoma increased from 0.6 to 1.9 per 1,000,000 person-years for women and from 0.4 to 1.0 per 1,000,000 person-years for men between 1980 and 2010.[PMID 23695388] To our knowledge, it is still unknown whether the incidence of EAN is continuing to increase after 2010 and whether the patterns are consistent in different appendiceal subtypes. Since incidence of appendiceal neoplasms is 1,2/100.000/year cases in epidemiological studies, a critical issue may be insufficient patient accrual.[PMID 12115365] INT is tertiary high-volume Surgical Unit and evaluate around 80 new patients with appendiceal neoplasms /year, performing around 40 CRS-HIPEC/year. The annual caseload of UniME is equal to 35-40% of the INT. Therefore, we do not foresee critical shortage of samples collections, as well as delays in patients' studies enrolment. In case enrolment activity will not meet the expected case numbers, both centres could move to retrospective cases from the institutional archive to reach the expected numbers.
INT has already succeeded in culturing TDO from CRC and from peritoneal diseases. However, to improve the success rate of TDO derivation we will use strategies to selectively isolate and increase the epithelial cell pool.[PMID 25929336] We

will also use culture protocols that allows a more physiological and relevant growth.[PMID 30526881]
While organoid models offer new insights into the treatment of cancer, they still present many limitations since they lack tumour microenvironment that strongly influences treatment response. To circumvent this limitation, we are currently working on the integration of organoids with different elements of the microenvironment (extracellular matrix, immune infiltrate, cancer-associated fibroblasts).
Since UniME does not have same level of INT expertise in organoids generation and management, we will organize a six-months training period at the start of the project. Thus, young researchers from UniME will be hosted and tutored at INT for both generation of TDO and pre-omics analysis. Protocols for TDO generation will be passed along to UniME from expert collaborators of Dr Gariboldi. Whole protocols for handling fresh and frozen specimens will be shared and made available among the operational units. INT will help UniME both for the physical setting up of the biobank and for the virtual infrastructure part for sample registration and data sharing.

5.8 Significance and Innovation

We will improve the knowledge of EAN, optimize treatment and ultimately increase patients' outcomes. Despite the survival benefit deriving from CRS, a therapy to eradicate minimal disease remains an unmet clinical need. Our comprehensive strategy, based on the PDO-based preclinical platform and in vitro HIPEC model, has the potential to change the current paradigm for treatments. We will prove the benefit of tailoring HIPEC regimens at the individual patient level, optimizing the outcome of this demanding, expensive, potentially harmful treatment. PDO-based preclinical model of EAN will be instrumental to test new drugs in a biologically relevant setting, develop novel combination strategies and perform system-wide data analyses that will provide targets for molecular therapies.
We will establish a clinical multicentre cohort of EANs surgically treated from 2 Italian centres of excellence to build a research infrastructure transversely covering clinic, molecular, and cellular biology.

5.9 Bibliography

28114961 Bozzi, F. et al. J. Exp. Clin. Cancer Res. 36, 1-15 (2017)
36460033 Varinelli, L. et al. J. Mol. Cell Biol. 14, (2023)
30957067 Mercier, F. et al. BJS open 3, 195-202 (2018)
33641011 Guaglio, M. et al. Ann. Surg. Oncol. 28, 2899-2908 (2021)
29947345 Kunduz, E. et al. Med. Sci. Monit. 24, 4421-4426 (2018)
17763906 Khan, M. N. & B. J. Moran. Dis. Colon Rectum 50, 1856-1859 (2007)
20186577 Crea, N., G. Pata, E. Di Betta, A. Titi & F. Mittempergher. Obes. Surg. 21, 151-156 (2011)
19490638 Lohsiriwat, V., A. Vongjirad & D. Lohsiriwat. World J. Surg. Oncol. 7, (2009)
25560182 Marmor, S., P. R. Portschy, T. M. Tuttle & B. A. Virnig. J. Gastrointest. Surg. 19, 743-750 (2015)
32101643 Singh, H., A. S. Koomson, K. M. Decker, J. Park & A. A. Demers. Cancer 126, 2206-2216 (2020)
23695388 Van Den Heuvel, M. G. W., V. E. P. P. Lemmens, R. H. A. Verhoeven & I. H. J. T. De Hingh. Int. J. Colorectal Dis. 28, 1307-1310 (2013)
23021719 Elias, D., F. Quenet & D. Goéré. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 21, 611-623 (2012)
20227231 Elias, D. et al. Eur. J. Surg. Oncol. 36, 456-462 (2010)
19474692 Chua T.C., Ann Surg. 249(6):900-7 (2009)
20363094 Baratti, D. et al. Eur. J. Surg. Oncol. 36, 463-469 (2010)
33502455 Kusamura, S. et al. JAMA Surg. 156, (2021)
18324445 Bartlett, D. L. Ann. Surg. Oncol. 15, 1277-1279 (2008)
7826158 Sugarbaker, P. H. Ann Surg 221(1):29-42 (1995)
12115365 McCusker, M. E., T. R. Coté, L. X. Clegg & L. H. Sobin. Cancer 94, 3307-3312 (2002)

25929336 Roberts, D. L., S. T. O'Dwyer, P. L. Stern & A. G. Renehan. Oncotarget 6, 10786-10800 (2015)
30526881 Fujii, M. et al. Cell Stem Cell 23, 787-793.e6 (2018)
32488520 Patrick-Brown, T. D. J. H. et al. Ann. Surg. Oncol. 28, 252-257 (2021)
10.1093/jmcb/mjac064 Varinelli, L. et al. J. Mol. Cell Biol. 14, (2023)
10.1245/s10434-021-11045-3 Tonello, M. et al. Ann. Surg. Oncol. 29, 3405-3417 (2022)

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

1. IRBs approval to start the collection of data and biological samples and development of preclinical models M1)
2. Development and validation of the web database for clinical pathological data collection (M1-2)
3. Patient accrual to establish multicentre cohort in Milano and Messina (M 1-22)
4. Clinical follow-up of patients (M 4-120)
5. Development of organoids (M1-24)
6. Establishment of the drug conditions on already generated organoids (M 1-3)
7. Multidrug HIPEC simulation on organoids treatments (M 3-23)
8. Multi-omics (M 2-22)
9. Data analysis and integration (M 18-24)
10. Dissemination (M7 & M24)

Milestones 12 month

1. Accrual of the first 35 patients (50%) of the clinical series and selection of 20 cases for Clinical Trial 1
2. Establishment of SOP for organoids generation
3. In vitro testing of appropriate drug doses
4. Multi-omic results for first year recruited cases

Milestones 24 month

1. Accrual of the last 35 patients (100%) of the clinical series and selection of 30 cases for Clinical Trial 2
2. Identification of new drug combinations in organoids model
3. Multi-omic results for all cases
4.Results from Iin vitro drug sensitivity tests
5. Integration of clinical and experimental data generated during the project
6. Publications
7. Workshops and meetings for dissemination of scientific output.

Gantt chart

GANTT PNRR2023.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumouri di Milano is the national referral institution for peritoneal malignancies and one of the world leader institutions in the clinical management of these disease entities. Both INT and UniME are well recognized as high-volume referral centres, together these twoe centres are the only centres in Italy meeting all the requirements to carry out clinical and translational research in EAN. Our centres are fully equipped with all the facilities to

perform safely complex surgical procedures such as CRS/HIPEC, including the extra-corporal circulation device Performer HT (Rand, Medolla, Italy) that is currently the most advanced HIPEC perfusion machine commercially available, and that INT group contributed to develop. Our Anaesthesiology and Intensive Care staffs are highly qualified and equipped for both intraoperative and postoperative patient management.
The required infrastructures for the proposed project (medical equipment, cell culture, imaging, immunohistochemistry, biostatistics/bioinformatics) are all present at INT, where the laboratories are well-equipped for molecular and cellular biology studies. Description of facilities and major equipment available at INT are reported here (https://www.istitutotumouri.mi.it/en/research-core-facilities). INT also has a 24 hours monitored cryogenic area with alarmed -80° refrigerators with emergency generators and fire suppressor systems.
The UniME molecular laboratory of Pathology has all the equipment to perform DNA, RNA and protein extraction from fresh and paraffin-embedded tissue, for real-time and NGS analysis Moreover, immunohistochemical and phenotypical analysis will be performed manually and with two Ventana Roche BenchMark Ultra.

Subcontract

Bothe centres will be responsible to process biospecimens from the surgery room to purification of nucleic acids and construction of the libraries, while NGS profiling will be generated in outsourcing. Subcontract for NGS profiles generation is necessary in order to meet the tight project schedule

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

The following elements ensure the complementarity and synergy of secondary collaborators. The team is multidisciplinary and composed of internationally renowned collaborators with high expertise in their fields. They have already built up a long-lasting collaborative experience in conducting clinical and translational research within the context of the operative unit1 (doi: 10.1093/jmcb/mjac064) or within the national multi-institutional network (doi: 10.1245/s10434-021-11045-3). For the current project, other crucial aspects will be systematically pursued so that the teamwork will result in better results than what is obtainable individually. The role of each collaborator will be clearly and continuously defined. Dr. Kusamura will be responsible for conducting clinical trials, and Dr. Guaglio will build up the international registry on epithelial appendiceal neoplasms. Dr. Sabella will be responsible for the biological samples' selection and diagnostic assessment quality control. Dr. Zanuto will perform the in vitro experiment from TDO generation and drug test to omics analysis with already available DSP and NGS technologies. Taking advantage of ongoing research (Accelerator project, PI Dr. Deraco) will set up a bio-bank for storing and sharing bio samples among operating units. Epithelial appendiceal neoplasms are rare diseases. Therefore, the participation of the second Operating Unit based at Università di Messina, with the participation of Dr. Macrì, Dr.Nasso, and Dr. Giordano, will be fundamental to ensure reaching the target sample size of the clinical and biological studies.
Furthermore, two-way communication channels between collaborators will be enhanced using periodical web meetings and chat groups platforms. A transparent culture will be promoted across teamwork members through active listening of concerns and promoting healthy disagreement to enable mutually beneficial decisions. All the activities will be carefully overseen and coordinated by the PI and Co-PI.

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

What is already know about this topic?

Epithelial appendiceal cancers and low/high-grade neoplasms are rare diseases, and their biology is largely unknown. They usually spread to the peritoneal surfaces, and in such situations, their clinical management requires cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. (Mercier F, WJS 2022) However, this combined treatment strategy does not benefit every patient and is linked to high morbidity and sometimes life-threatening complications.

Details on what is already know about this topic

The strongest evidence supporting CRS/HIPEC comes from a large international retrospective study coordinated by INT on PMP management.[PMID 33502455] Accordingly, efforts should be made to improve HIPEC efficacy rather than omitting it from treatment. A comprehensive strategy involving TDO-based preclinical models and an in vitro HIPEC model to assess activity of different drugs has the potential to increase HIPEC efficacy by selecting the most active regimens on an individual-patient level.
Treatments of advanced disease, not amenable to a curative-intent approach, or relapsing after CRS/HIPEC are not standardized. The role of sCT in EAN is still poorly known and drugs commonly used in clinical practice are generally poorly effective. Analogously, no biologically actionable alteration is available for target therapy. A translational strategy to investigate molecular and metabolic pathways will be instrumental to develop novel combination strategies in a biologically relevant setting.

What this reasearch adds?

The biological assessment of the disease with omics studies will help identify biological prognostic markers that will optimize selecting of patients who might best benefit from the combined procedure, avoiding submitting patients with unchangeable prognoses to a complex and resource-consuming therapy. The development of TDO (Varinelli J Mol Cell Biol. 2023) and the personalized HIPEC will further improve survival benefits. Developing a registry and a multicentric biobank will deepen our knowledge regarding these entities' clinical and molecular landscape.

Details on what this reasearch adds

Improving treatment efficacy to eradicate the postsurgical subclinical residual disease means gaining prognosis in a larger number of patients and offsetting the high economic costs of these complex surgical procedures.
Identifying new targets thanks to the deep characterization of the biological interactions between tumour cells and extracellular matrix, our project will improve EAN treatment. Employment of DSP will allow to precisely define the immune composition of EAN disease, revealing possible targets for immune checkpoint therapy. Our TDOs represent a strategic near-physiological resource for precision medicine implementation and development of new effective molecules.
The translational component of the project has a great relevance, since development of novel intraperitoneal and/or systemic combination strategies for EAN in a biologically relevant setting will improve peritoneal disease knowledge, moving "from the bench to bedside" to ultimately increase patients' survival.

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

Moreover, Epithelial appendiceal tumors are rare diseases, with about 3.2/1,000,000/year cases in epidemiological studies (Patrick-Brown TDJH, ASO 2021). Therefore, research protocols involving such rare clinical entities do not represent an attractive option for private pharmaceutical companies. Advances in knowledge are mainly dependent on financial support from non-profit funding associations and governmental research supporting initiatives.

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

The creation of a shared database in two of the main Italian referral centres for EAN cure and omics studies on selected patients with a detailed medical history will favour the findings for a reliable prognostic factors optimizing the stratification of patients at high risk of recurrence, enabling better decision making in their clinical management. We will encourage, other National hospitals to join us to create a wider network of EAN referral centres. Opening the clinical database to further research centres will improve and refine the prognostic factors to guide treatment allocation, administration of best HIPEC drug regimens. The translational in vitro component of the project has a great relevance; as it allows us develop novel intraperitoneal and/or systemic combination strategies for EAN in a biologically relevant setting. Both clinical and translational results of the project will have great impact and immediate transferability to the clinical practice.

6 - Budget

Total proposed budget (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	408.000,00	0,00	408.000,00	42,36
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	3.600,00	0,00	3.600,00	0,37
3b Supplies	389.850,00	0,00	389.850,00	40,47
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	7.000,00	0,00	7.000,00	0,73
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	18.950,00	0,00	18.950,00	1,97
8 Publication Costs	15.000,00	0,00	15.000,00	1,56
9 Dissemination	18.950,00	0,00	18.950,00	1,97
10 Overheads *	61.900,00	0,00	61.900,00	6,43
11 Coordination Costs	40.000,00	0,00	40.000,00	4,15
Total	963.250,00	0,00	963.250,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

NA

Budget Justification

1 Staff Salary	NA
2 Researchers' Contracts	€ 408.000 research contracts at 100% Effort Time for newly hired: 1x cellular biologist 2x molecular biologist 1x molecular & cellular biologist 1x biostatistician 1x data clinical manager 1x biobank manager

3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	€ 3600 (40% of € 9.000) -80°C freezer for in vitro and omics biobanking
3b Supplies	€ 389.850 € 66.500 pre-sequencing processing 70 approx. patients € 118.850 generation DSP 70 approx. patients € 162.500 reagents for TDO development, growth, and maintenance 70 approx. patients € 42.000 histopathology revision 70 approx. patients
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	€ 7.000 generation of omics profiles 70 approx. patients
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	€ 18.950 accommodation and travel expenses for training purposes. Personnels will move between the OUs for training and to help setting up the EAN-derived organoids model. Congresses attendance
8 Publication Costs	€ 15.000 costs for publications on International Scientific Journals. Page charges or costs for color figures and/or graphs
9 Dissemination	€ 18950 submission of oral/poster presentation to national and international congresses attendance, for congress organization on the project topics, and for patient-researcher
10 Overheads	€ 61.900 institutional costs
11 Coordination Costs	€ 40.000 organization of meetings between collaborators (Kick off 2nd months of the projec, mid-term at 14th month, and final 24th month). Sample shipments between OUs

Proposed total budget UO1 Institution: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	208.000,00	0,00	208.000,00	36,84
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	244.150,00	0,00	244.150,00	43,24
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	4.500,00	0,00	4.500,00	0,80
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	11.000,00	0,00	11.000,00	1,95
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	1,77
9 Dissemination	11.000,00	0,00	11.000,00	1,95
10 Overheads	36.000,00	0,00	36.000,00	6,38
11 Coordination Costs	40.000,00	0,00	40.000,00	7,08
Total	564.650,00	0,00	564.650,00	100,00

Budget Justification

1 Staff Salary	NA
2 Researchers' Contracts	€208.000 research contracts at 100% Effort Time for newly hired: 1 x cellular biologist 2 x molecular biologist 1 x biostatistician
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	€ 244.150 € 42.750 pre-sequencing processing 45 approx. patients € 74.400 DSP generation 45 approx. patients € 100.000 reagents for TDO development, growth, and maintenance 45 approx. patients € 27.000 histopathology revision 45 approx. patients
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	€ 4.500 generation of omics profiles 45 approx. patients
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	€ 11.000 accommodation and travel expenses for training purposes. Personnels will move between the OUs for training and to help setting up the EAN-derived organoids model. Congresses attendance
8 Publication Costs	€ 10.000 costs for publications on International Scientific Journals. Page charges or costs for color figures and/or graphs.
9 Dissemination	€ 11.000 submission of oral/poster presentation to national and international congresses attendance, for congress organization on the project topics, and for patient-researcher meetings
10 Overheads	€ 36.000 Insitutional Costs
11 Coordination Costs	€ 40.000 internal meetings organization (Kick off 2nd month of the projec, Mid-term at 14th month, and Final 24th month). Sample shipments between OUs

Proposed total budget UO2 Institution: Università di Messina (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	200.000,00	0,00	200.000,00	50,18
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	3.600,00	0,00	3.600,00	0,90
3b Supplies	145.700,00	0,00	145.700,00	36,55
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	2.500,00	0,00	2.500,00	0,63
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	7.950,00	0,00	7.950,00	1,99
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,25
9 Dissemination	7.950,00	0,00	7.950,00	1,99
10 Overheads	25.900,00	0,00	25.900,00	6,50
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	398.600,00	0,00	398.600,00	100,00

Budget Justification

1 Staff Salary	NA
2 Researchers' Contracts	€ 200.000 research contracts for newly hired: 1x molecular & cellular biologist 1x data clinical manager 1x biobank manager
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	€ 3.600 (40% of € 9.000) -80°C freezer for in vitro and omics biobanking
3b Supplies	€ 145.700 € 23.750 pre-sequencing processing 25 approx. patients € 44.450 generation DSP 20 approx. patients € 62.500 reagents for TDO development, growth, and maintenance 25 approx. patients €15.000 for histopathology revision 25 approx. patients
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	€ 2.500 generation of omics profiles 25 approx. patients
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	€ 7.950 accommodation and travel expenses for training purposes. Personnel from OU2 wil move to OU1 to teach and help setting up the EAN-derived organoids model. Congresses attendance
8 Publication Costs	€ 5.000 costs for publications on International Scientific Journals. Page charges or costs for color figures and/or graphs.
9 Dissemination	€ 7.950 submission oral/poster presentation to national and international congresses attendance, organization scientific congresses, and patient-researcher meetings
10 Overheads	€ 25.900 Institutional costs
11 Coordination Costs	NA

Principal Investigator Data

Cognome: DERACO
Nome: MARCELLO
Genere: M
Codice fiscale: DRCMCL62M24C747N
Documento: Carta d'identità, Numero: CA34946HW
Data di nascita: 24/08/1962
Luogo di nascita: Cittanova
Provincia di nascita: RC
Indirizzo lavorativo: Via G. Venezian 1
Città: Milano
CAP: 20133
Provincia: MI
Email: info@marcelloderaco.com
Altra email: marcello.deraco@istitutotumori.mi.it
Telefono: +39335247236
Qualifica: Responsabile SS
Struttura: Tumori Peritoneali
Istituzione: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Datore/ente di lavoro? Yes
Datore/ente di lavoro SSN? Yes
Nome datore/ente di lavoro non SSN:
Nome istituzione SSN: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

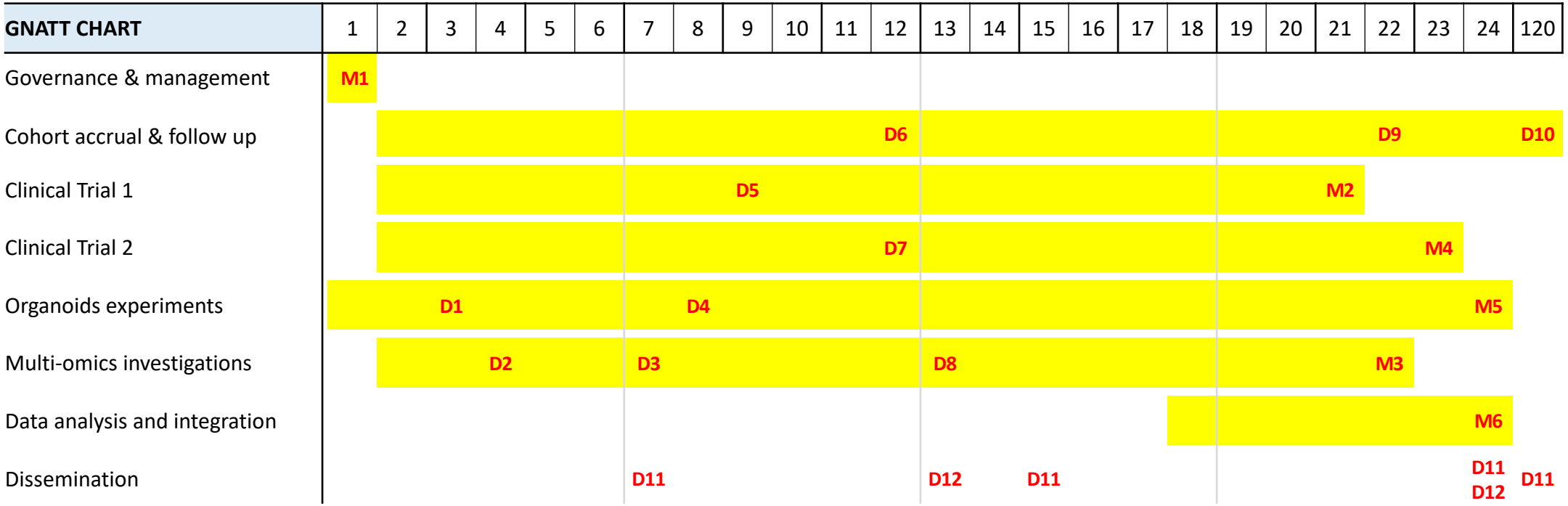
Con l'invio della presente proposta si dichiara che la stessa o parti significative di essa non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici o privati e che di conseguenza vi è assenza del c.d. doppio finanziamento ai sensi dell'art. 9 del Regolamento (UE) 2021/241, ossia che non ci sia una duplicazione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

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

Project Code: PNRR-TR1-2023-12377228	**Call section:** Tumori Rari
Applicant Institution: Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano	**Applicant/PI Coordinator:** DERACO MARCELLO

Project validation result

Message: Success



Deliverables & Milestones

M1 Approval of the project by IRBS & validation of the eCRF
D1 Establishment of SOP for organoids generation
D2 Development of transcriptomic and genomic database
D3 Development of SOP for DSP generation
D4 Establishment of SOP for drug tests on organoids
D5 20 selected patients for clinical trial 1
D6 Accrual of the first 35 patients (50%) of the clinical series
D7 30 selected patients for clinical trial 2
D8 Multi-omic results for first year recruited cases

M2 Evaluation of PM-free survival in clinical trial 1
D9 Accrual of the last 35 patients (100%) of the clinical series
M3 Multi-omic results for all cases
M4 Identification of new drug combinations in organoids model
M5 Results from in vitro drug sensitivity tests
M6 Integration of clinical and experimental data generated during the project
D10 End of patient follow up
D11 Publications
D12 Workshops and meetings for dissemination of scientific output