Prot. n. 0115546 del 20/09/2024 - [UOR: SI001070 - Classif. II/8]

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

Convenzione attuativa tra la Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"** e il Principal Investigator della ricerca **Luisa De Cola**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Tumori Rari** con codice WFR **PNRR-TR1-2023-12378316**, dal titolo **"Smart systems for the targeting and killing of mesothelioma tumors (Smyle)"** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

Premesso che

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

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

e rendicontazione delle spese e di Milestone & Target e di ogni altro adempimento previsto dalla normativa comunitaria e nazionale applicabile al PNRR, a norma dell'art. 8, punto 3, del decreto legge 77 del 31 maggio 2021, come modificato dalla legge di conversione 29 luglio 2021, n. 108;
VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 15 settembre 2021 "Modalità, regole e strumenti per il conferimento dei dati";
VISTA la Circolare MEF-RGS del 14 ottobre 2021, n. 21 "Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR";
VISTO il Decreto interministeriale del 7 dicembre 2021 per l'adozione delle linee guida volte a favorire la pari opportunità di genere e generazionali, nonché l'inclusione lavorativa delle persone con disabilità nei contratti pubblici finanziati con le risorse del PNRR e del PNC;
VISTA la Circolare MEF-RGS del 30 dicembre 2021, n. 32, recante "Guida operativa per il rispetto del principio di non arrecare danno significativo all'ambiente";
VISTA la Circolare MEF-RGS del 31 dicembre 2021, n. 33 "Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) – Nota di chiarimento sulla Circolare del 14 ottobre 2021, n. 21 - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR – Addizionalità, finanziamento complementare e obbligo di assenza del c.d. doppio finanziamento"
VISTA la Circolare MEF-RGS del 21 giugno 2022, n. 27 "Monitoraggio delle misure PNRR";
VISTA la Circolare MEF-RGS dell'11 agosto 2022, n. 30 sulle procedure di controllo e rendicontazione delle misure PNRR;
VISTA la Circolare del 28 marzo 2024, n. 13 "Integrazione delle Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti Attuatori. Adozione delle Appendici tematiche: La prevenzione e il controllo del conflitto di interessi ex art. 22 Reg. (UE) 2021/241; La duplicazione dei finanziamenti ex art. 22 par. 2 lett. c) Reg. (UE) 2021/241";
VISTA la Comunicazione della Commissione 2014/C 198/01 "Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione" e s.m.i.;
VISTO il Regolamento (UE) n. 651/2014 della Commissione, del 17 giugno 2014, che dichiara alcune categorie di aiuti compatibili con il mercato interno in applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato;
VISTA la comunicazione della Commissione 2016/C 262/01 sulla nozione di aiuto di Stato di cui all'articolo 107, paragrafo 1, del trattato sul funzionamento dell'Unione europea;
VISTA la Comunicazione della Commissione del 19 marzo 2020, C(2020) 1863 "Quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell'economia nell'attuale emergenza della COVID-19", da ultimo rettificata attraverso la comunicazione del 18 novembre 2021, C(2021) 8442 "Sesta modifica del quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell'economia nell'attuale emergenza della COVID-19 e modifica dell'allegato della comunicazione della Commissione agli Stati membri sull'applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea all'assicurazione del credito all'esportazione a breve termine";
VISTO il decreto del Ministro della salute 1° aprile 2022, che nella annessa tabella A ha distinto gli interventi di cui alla Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 – "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del Servizio Sanitario Nazionale" del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza nei sub-interventi, per risorse complessive pari a €524.140.000,00 così ripartite:
- 2.1.1 – progetti di ricerca finanziati con voucher Proof of concept, per € 100.000.000,
- 2.1.2 – progetti di ricerca finanziati per Malattie rare e Tumori rari, per € 100.000.000
- 2.1.3 – progetti di ricerca finanziati per Malattie altamente invalidanti, per € 324.140.000;
VISTO il decreto direttoriale n.27 del 2 novembre 2022, registrato con visto n.1054 dall'ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022 con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del primo avviso pubblico PNRR - Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1;
VISTO il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: *a. Innovazione in campo diagnostico; b. Innovazione in campo terapeutico;* 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui

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

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

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue tra

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

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"** del progetto, rappresentato dal Dott. **Remuzzi Giuseppe** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **03254210150** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **Luisa De Cola** (codice fiscale **DCLLSU60L55F158S**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-TR1-2023-12378316** dal titolo "***Smart systems for the targeting and killing of mesothelioma tumors (Smyle)***"

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

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

Art. 2 Soggetto attuatore-beneficiario e Principal Investigator

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

1. È individuato quale Soggetto attuatore-beneficiario **Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"** codice fiscale **03254210150;**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **Luisa De Cola**, codice fiscale **DCLLSU60L55F158S;**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-TR1-2023-12378316** dal titolo "**Smart systems for the targeting and killing of mesothelioma tumors (Smyle)**", 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 **€1.000.000,00** (**un milione/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 **Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Remuzzi Giuseppe**, codice fiscale **RMZGPP49D03A794E** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **Luisa De Cola**, codice fiscale **DCLLSU60L55F158S**

1 - General information

Project code: PNRR-TR1-2023-12378316

Project topic: C2) Tumori rari: sviluppo di soluzioni trasversali che possano avere impatto su molteplici patologie in termini di ricerca e assistenza

PI / Coordinator: De Cola Luisa

Applicant Institution: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

Call section: Tumori Rari

Proposal title: Smart systems for the targeting and killing of mesothelioma tumors (Smyle)

Duration in months: 24

MDC primary: Oncologia

MDC secondary: Oncologia

Project Classification IRG: Bioengineering Sciences and Technologies

Project Classification SS: Gene and Drug Delivery Systems - GDD

Project Keyword 1: Delivery vehicles including viruses, liposomes, vesicles, nanoparticles, biomaterials, and cells.

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

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: exosomes, crossing barriers, targeting, mesothelioma

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

Malignant mesothelioma, is a rare, very aggressive tumor where therapy with aggressive systemic chemotherapeutics, or cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy remain palliative. Amongst the problems are the lack of specificity of the drugs towards the tumor, the difficulties to reach the tissues due to the body barriers, and the aberrant tumor microenvironment. In addition also the nanocarriers in clinical phase to overcome the stability, poor solubility and toxicity problems of the drugs, undergo filtering from the macrophages and only less than 1% reach the tumor site.
This project aims to solve all the above mentioned problems and in particular proposes an innovative formulations to carry and release drugs selectively in the tumor tissue.
We will develop porous nanoparticles, NPs, (20 nm) made of breakable silica or soft hydrogels able to cross barriers, target and penetrate the tumor. We will realize such challenges by: i) using fully biodegradable, non-toxic and excretable nanoparticles already available in the consortium; ii) covering the nanocarriers with the extracellular vesicles membranes of the cancer cells to take advantage of the targeting ability of such complex lipidic layer; iii) studying the evasion of macrophage uptake decorating the surface with a do not eat me signals, in the line of the results reported with CD47; iv) combining a stimulated immunoresponse using penetrating macrophage particles with the drug delivery nanocarriers.
The ability to cross barriers and selectively penetrate in the tumoral tissue, the drug efficacy using the nanoparticles formulation, will be investigated and compared with the free drugs. We plan to use state-of-art drugs such as platinum complexes, mitomycine C, gemcitabine. In addition, with the expertise of the consortium, the changes in morphologies, gene response and the possibility to trigger or to evade the immunosystems will be studied in details.
In a very visionary goal Smyle intends to overcome the limitation of working with exosomes of the patients, by identifying the biomarkers, responsible for the targeting, using a phage technology. The biomolecules isolated using the biopanning approach, will allow the creation of a full synthetic targeting lipidic coverage for the nanoparticles, opening a new world for the cure of diseases.

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-TR1-2023-12378316	**Call section:** Tumori Rari
Applicant Institution: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	**Applicant/PI Coordinator:** De Cola Luisa

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	03254210150	Biochimica e Farmacologia molecolare	Project coordinator responsible of the production of the nano materials, in vitro and in vivo studies		X
2 - Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli"	06908670638	Dipartimento assistenziale di SANITA' PUBBLICA E SERVIZI DI LABORATORIO/ Unità Operativa di Anatomia Patologica	Collaborator, responsible for the pathology and tumor microenvironment and tissue inflammation	X	X
3 - University of Messina	80004070837	Department of Human Pathology "G.Barresi"/ Laboratory of Immunology and Immunotherapy	Collaborator, responsible for the immunology and macrophage studies. The unit comprise also the diagnostics and detection of targeting units with phage technology.	X	

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Zucchetti Massimo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	collaboratore UO1 e Co-PI
2 - FRAPOLLI ROBERTA	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	Ulteriore collaboratore UO1
3 - BELLO EZIA	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	Ulteriore collaboratore UO1
4 - Franco Renato	Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli"	Responsabile UO2
5 - Conoci Sabrina	University of Messina	Ulteriore collaboratore UO3
6 Under 40 - CAMPANA STEFANIA	University of Messina	Responsabile UO3
7 Under 40 - ZITO MARINO FEDERICA	Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli"	Ulteriore collaboratore UO2

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Zucchetti Massimo	X			27/10/1956	M
2 - FRAPOLLI ROBERTA			X	19/03/1974	F
3 - BELLO EZIA				28/08/1978	F
4 - Franco Renato				18/10/1969	M
5 - Conoci Sabrina				11/09/1971	F
6 Under 40 - CAMPANA STEFANIA				31/12/1989	F
7 Under 40 - ZITO MARINO FEDERICA				30/04/1984	F

Additional research collaborators under 40 to hire

Key Personnel Name	Operative Unit	Birth Date	Gender	Role in the project	Degree	Actual Pos. and Inst.
0 - Zannini Giuseppa	Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli"	28/04/1994	F	Under 40 to be hired	Master degree in Biology	PhD student, medical, clinical and experimental Sciences, University of Campania
1 - AMATO MARTINA	Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli"	21/04/1992	F	Under 40 to be hired	Master degree in Biology	PhD student, medical, clinical and experimental Sciences, University of Campania

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Mario Negri 2
20156 Milano
Italy

PEC: direzione@pec.marionegri.it

Operative Unit Number 2:

Address: Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Vanvitelli,
Piazza Luigi Miraglia, 2
80138 Napoli
Italy

PEC: policlinico.napoli@pec.it

Operative Unit Number 3:

Address: Università degli Studi di Messina
Piazza Pugliatti 1
98122 Messina
Italy

PEC: protocollo@pec.unime.it

Operative Unit Number 4:

Address: NA

PEC: NA

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: NA

PEC: NA

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: De Cola
First Name: Luisa
Last name at birth:
Gender: F

Title: Principal investigator
Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 15/07/1960
Place of Birth: Messina

Official H index (Scopus or Web of Science): 72.0

Scopus Author Id:7004523435 **ORCID ID:**0000-0002-2152-6517 **RESEARCH ID:**AAO-1015-2021

Contact address

Current organisation name: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Biochimica e Farmacologia molecolare
Street: Via Mario Negri 2
Postcode / Cedex: 20156
Town: Milano
Phone:+393496106402
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Virginia Commonwealth University, Richmond, USA	Specialization / Specializzazione	Post-doctoral Fellow	1983	1986
University of Messina, Messina	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Laurea in Chemistry	1978	1983

Personal Statement:

Prof. De Cola is a world known chemist who is developing materials for imaging and therapy. The role in the project is the development of biomimetic systems able to carry drugs and biomolecules through barriers and target specific tissues. Her expertise in material science is corroborated by coworkers able to investigate in vitro and in vivo the toxicity and the fate of the nanosystems and to evaluate the efficacy of a therapy. Her management skill will also be employed in the project to coordinate the project and to monitor the progress and eventual problems in the consortium.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	Dipartimento di Biochimica	Milano, Italy	Capo Unità	2020	2023
Università degli Studi di Milano	DISFARM	Milano, Italy	Professore Ordinario per chiara Fama	2020	2023
Karlsruher Institute of Technology Campus North, KIT	Institute of Nanotechnology	Eggenstein-Leopoldshafen, Germany	consultant at the INT unit Hybrid Materials	2012	2023
University of Twente, The Netherlands	Department of Chemistry, Supramolecular group	Enschede, The Netherlands	Part-time professor	2006	2012
Researcher at the National Research Council, CNR	Instituto F.R.A.E.	Bologna, Italy	Researcher (with a fellowship)	1986	1990
University of Strasbourg and CNRS, France	Institute of Supramolecular Science and Engineering, ISIS	Strasbourg, France	Full Professor (Class Exceptionnelle), AXA chair of Supra-molecular and Biomaterial Chemistry	2012	2020
University of Münster	Department of Physics and Materials	Muenster, Germany	Full Professor, C4, Chair of Nanoelectronics and Nanophotonics and director of the nanomaterials at CenTech	2004	2012
University of Amsterdam	Department of Chemistry	Amsterdam, the Netherlands	Full Professor, chair of Molecular Photonic Materials	1998	2004
Department of Chemistry, G. Ciamician, University of Bologna, Italy	Photochemistry Lab	Bologna, Italy	Assistant Professor in the group of Prof. V. Balzani	1990	1998

Other awards and honors

2022, Doctor Honoris Causa from Universidad Internacional Menéndez Pelayo Santander
2020, Gold Medal Giulio Natta from the Italian Chemical Society
2019, Honorary Professor (Peyiang Professor) Tianjin University, China
2019, The Izatt-Christensen International Award in Macrocyclic and Supramolecular Chemistry
2015, International Prize Catalán -Sabatier given by the Real Sociedad Española de Química
2014, International Prize for Chemistry from the Academia dei Lincei, Tartufari Prize

Other CV informations

Member of the Accademia dei Lincei
Member of the German Academy of Science, Leopoldina
Member of the American Institute for Medical and Biological Engineering, AIMBE
Member of the Institut Universitaire de France
Chevalier de la Légion d'Honneur appointed by the President of the Republic of France, François Hollande (2014)
Editor in Chief of Chemistry Europe (2023-)
ERC Advanced grant (2010-2015)
She is one of the 39 selected women chemists, from all times, at the Science Museum of Valencia, Spain (https://www.cac.es/media/pdfs/catalogo_ellastienenlaformula.pdf)
Member of the evaluation panel of the Swiss National Science Foundation
Member of the Committee for the Rey Jaime I Prize, Spain (together with 16 Nobel Laureates)
Member of the Scientific Advisory Board of ICN2 (Spain)

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Internalization pathways of anisotropic disc-shaped zeolite L nanocrystals with different surface properties in HeLa cancer cells	Article	1809-1820	9	2013	10.1002/smll.201201702	23335435	42	L
Glucose-Modified Silicon Nanoparticles for Cellular Imaging	Article	660-667	82	2017	10.1002/cplu.201700054	31961576	13	L
When self-assembly meets biology: Luminescent platinum complexes for imaging applications	Review	4144-4166	43	2014	10.1039/c3cs60453e	24643393	255	L
Highly degradable imine-doped mesoporous silica particles	Article	111-119	3	2019	10.1039/c8qm00438b	NOT_FOUND	14	L
Shedding light on the aqueous synthesis of silicon nanoparticles by reduction of silanes with citrates	Article	350-361	222	2020	10.1039/c9fd00127a	32211627	13	L
Multifunctional inorganic nanocontainers for DNA and drug delivery into living cells	Article	10900-10904	20	2014	10.1002/chem.201403232	25042168	35	L
Intracellular Delivery of Peptide Nucleic Acid and Organic Molecules Using Zeolite-L Nanocrystals	Article	1812-1817	3	2014	10.1002/adhm.201400116	24789252	44	L
Combined Delivery of Temozolomide and Anti-miR221 PNA Using Mesoporous Silica Nanoparticles Induces Apoptosis in Resistant Glioma Cells	Article	5687-5695	11	2015	10.1002/smll.201500540	26395266	113	L
Controlling and imaging biomimetic self-assembly	Article	10-15	8	2016	10.1038/nchem.2383	26673259	375	L
Breakable Hybrid Organosilica Nanocapsules for Protein Delivery	Article	3323-3327	55	2016	10.1002/anie.201508288	26643574	109	L
Breakable mesoporous silica nanoparticles for targeted drug delivery	Article	7240-7247	8	2016	10.1039/c5nr09112h	26974603	164	L
Nanocomposite Hydrogels as Platform for Cells Growth, Proliferation, and Chemotaxis	Article	4881-4893	12	2016	10.1002/smll.201601017	27364463	44	L
Smart Nanocages as a Tool for Controlling Supramolecular Aggregation	Article	7681-7687	143	2021	10.1021/jacs.1c00444	33891394	12	L
Design of Nanocomposite Injectable Hydrogels for Minimally Invasive Surgery	Review	2101-2112	52	2019	10.1021/acs.accounts.9b00114	31291090	111	L
Templated Formation of Luminescent Virus-like Particles by Tailor-Made Pt(II) Amphiphiles	Article	2355-2362	140	2018	10.1021/jacs.7b12447	29357236	36	L
Injectable Hybrid Hydrogels, with Cell-Responsive Degradation, for Tumor Resection	Article	1301-1310	1	2018	10.1021/acsabm.8b00189	NOT_FOUND	15	L
Organosilica Cages Target Hepatic Sinusoidal Endothelial Cells Avoiding Macrophage Filtering	Article	9701-9716	15	2021	10.1021/acsnano.1c00316	34009950	17	L
Enhancing Pt(IV) Complexes' Anticancer Activity upon Encapsulation in Stimuli-Responsive Nanocages	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2023	10.1002/adhm.202202932	36908188	1	L

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

** Autocertificated

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Organosilica Cages Target Hepatic Sinusoidal Endothelial Cells Avoiding Macrophage Filtering	Article	9701-9716	15	2021	10.1021/acsnano.1c00316	34009950	17
Biodistribution studies of ultrasmall silicon nanoparticles and carbon dots in experimental rats and tumor mice	Article	9880-9891	10	2018	10.1039/c8nr01063c	29658023	58
Aggregation-Induced Electrochemiluminescence of Platinum(II) Complexes	Article	14605-14610	139	2017	10.1021/jacs.7b07710	28914532	203
Amine-Rich Nitrogen-Doped Carbon Nanodots as a Platform for Self-Enhancing Electrochemiluminescence	Article	4757-4761	56	2017	10.1002/anie.201611879	28295884	174
Platinum Complex Assemblies as Luminescent Probes and Tags for Drugs and Toxins in Water	Article	1965-1971	23	2017	10.1002/chem.201605169	27911484	28
Ultrasmall inorganic nanoparticles: State-of-the-art and perspectives for biomedical applications	Review	1663-1701	12	2016	10.1016/j.nano.2016.02.019	27013135	210
Breakable Hybrid Organosilica Nanocapsules for Protein Delivery	Article	3323-3327	55	2016	10.1002/anie.201508288	26643574	109
Controlling and imaging biomimetic self-assembly	Article	10-15	8	2016	10.1038/nchem.2383	26673259	375
Analysis of Carbohydrate-Carbohydrate Interactions Using Sugar-Functionalized Silicon Nanoparticles for Cell Imaging	Article	807-811	16	2016	10.1021/acs.nanolett.5b04984	26652315	49
Combined Delivery of Temozolomide and Anti-miR221 PNA Using Mesoporous Silica Nanoparticles Induces Apoptosis in Resistant Glioma Cells	Article	5687-5695	11	2015	10.1002/smll.201500540	26395266	113

** Autocertificated

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Commission (860125)	Università degli studi di Milano	2020-2023	Bio-inspired and bionic material for enhanced photosynthesis (BEEP)	Collaborator	265.000,00	https://cordis.europa.eu/project/id/860125/it
Ministero della Ricerca Scientifica	Università degli studi di Milano	2021-2024	Amplification strategies for the labeling and detection of infectious agents (ASTRALI)	Coordinator	626.300,00	MIUR
Fondation ARC pour la Recherche sur le cancer	University of Strasbourg	2014-2019	TheraHCC: Hepatocellular carcinoma ¿ from molecular pathogenesis to clinical management	Collaborator	320.000,00	https://www.fondation-arc.org/projets/cancer-foie-objectifs-prevention-guerison-projet-therahcc
European Commission: HORIZON-EIC-2021-PATHFINDEROPEN (n. 01046787)	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2022-2025	ECL-based Infectious Pathogen (bio)Sensor	Collaborator	528.530,00	https://eclipse-project.eu

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Commission: H2020-FET-OPEN-RIA-2020 (n. 964386)	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2021-2025	A KEY to the Understanding of Extracellular Vesicles and Rational Design of MIMICKING Nanoparticles	Collaborator	449.880,00	https://cordis.europa.eu/project/id/964386
European Commission: H2020-MSCA-RISE-2018 (n. 778133)	University of Strasbourg and University of Milano	2018-2022	Hybrid Nanostructured Oligonucleotide Platforms for Biomedical Applications (Nano-OligoMed)	Coordinator	598.500,00	https://cordis.europa.eu/project/id/778133
European Research Council Advanced grant award (n. 247365)	University of Muenster and University of Strasbourg	2010-2015	(Nano)Materials for Cell Growth, Imaging and Communication (MaGIC)	Coordinator	1.800.270,00	https://cordis.europa.eu/project/id/247365

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Zucchetti
First Name: Massimo
Last name at birth:
Gender: M

Title: collaboratore UO1 e Co-PI
Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 27/10/1956
Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 37.0

Scopus Author Id:7005148021 **ORCID ID:**0000-0002-5427-052X **RESEARCH ID:**AAA-6479-2020

Contact address

Current organisation name: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Biochimica e Farmacologia molecolare
Street: Via Mario Negri 2
Postcode / Cedex: 20156
Town: Milano
Phone:+393487673725
Phone 2: 3487673725

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Specialization / Specializzazione	Specialization in Pharmacological Research	1985	1988
Università degli Studi di Milano Faculty of Pharmacy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Chemistry, Organic Chemistry, Biology, Biochemistry, Pharmaceutical Analysis, Pharmaceutical Synthesis, Pharmaceutical Techniques, Pharmacology	1975	1982

Personal Statement:

The project aims at developing new therapeutic strategies against mesothelioma exploiting the pharmacological properties of different drug nanopreparation (NPs). My role in the project will be to coordinate all the pharmacological activities aimed to the characterization of the NPS both in vitro and in vivo. We will characterize drug loading and release to select the most promising formulation for in vivo pharmacological experiments comparing different routes of administration (i.e. tolerability, pharmacokinetics and efficacy studies).

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Oncology Department/Laboratory of Cancer Pharmacology	Milan, Italy	Head of Laboratory of Cancer Pharmacology	2021	2023
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Oncology Department/Clinical Cancer Pharmacology Unit	Milan, Italy	Head of Clinical Cancer Pharmacology Unit	1996	2021
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	Oncology Department/Laboratory of Cancer Pharmacology	Milan, Italy	Research Associate	1990	1996
EOC San Giovanni Hospital Bellinzona e Valli	Oncology Department/Laboratory of Pharmacokinetic	Bellinzona, Switzerland	Research Assistant/ Responsible of Laboratory of Pharmacokinetic	1986	1990
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	Laboratory of Anticancer Chemotherapy	Milan, Italy	Postgraduated Fellow	1984	1986

Other awards and honors

1991. Best poster prize presented at the international meeting of Pharmacology and Molecular Mechanisms group (PAMM) of EORTC (CRO, Aviano, Italy)

Other CV informations

Reviewer for international journals, member of evaluation committees, member of EORTC/PAMM group.

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Pharmacokinetics and antineoplastic activity of galectin-1-targeting OTX008 in combination with sunitinib	Article	879-887	72	2013	10.1007/s00280-013-2270-2	23978989	27	F
HPLC-MS/MS method for quantitative determination of the novel dual inhibitor of FGF and VEGF receptors E-3810 in tumor tissues from xenograft mice and human biopsies	Article	19-26	49	2014	10.1002/jms.3305	24446259	3	L
Quantification of trabectedin in human plasma: Validation of a high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method and its application in a clinical pharmacokinetic study	Article	107-112	95	2014	10.1016/j.jpba.2014.02.018	24662672	6	L
Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer	Article	306-312	112	2015	10.1038/bjc.2014.602	25461804	62	L
HPLC-MS/MS method to measure trabectedin in tumors: Preliminary PK study in a mesothelioma xenograft model	Article	1831-1842	7	2015	10.4155/bio.15.117	26295985	3	L

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
High Penetration of Paclitaxel in Abdominal Wall of Rabbits after Hyperthermic Intraperitoneal Administration of Nab-Paclitaxel Compared to Standard Paclitaxel Formulation	Article	1180-1186	34	2017	10.1007/s11095-017-2132-4	28247168	15	L
Pharmacodynamic effects in the cerebrospinal fluid of rats after intravenous administration of different asparaginase formulations	Article	1267-1271	79	2017	10.1007/s00280-017-3307-8	28424964	4	L
Prompt detection of L-asparaginase inactivation is crucial to optimize treatment efficacy also in aggressive lymphomas	Letter with Data	498-499	36	2018	10.1002/hon.2484	29052244	0	L
Venetoclax penetrates in cerebrospinal fluid and may be effective in chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement.	Article	e222-e223	104	2019	10.3324/haematol.2018.213157	30765472	35	L
First Case Report of Pregnancy on Alectinib in a Woman With Metastatic ALK-Rearranged Lung Cancer: A Case Report	Article	873-877	16	2021	10.1016/j.jtho.2021.02.005	33795207	8	L

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

** Autocertificated

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2013-2017	Molecular basis for triple negative breast cancer metastasis: new tools for diagnosis and therapy (AIRC 5x1000 No 10016)	Collaborator	1.274.822,00	AIRC
AIRC	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2014-2016	Selective mechanism of action of trabectedin in myxoid liposarcoma and in other translocation-related sarcomas (IG No14658)	Collaborator	930.000,00	AIRC
AIRC	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2017-2019	Mechanism-based combinations of trabectedin and other drugs in myxoid liposarcoma, Ewing and leiomyosarcoma (IG No19189)	Collaborator	1.087.900,00	AIRC
AIRC	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2020-2021	Enhancement of trabectedin efficacy and trabectedin-induced adipocytic differentiation in liposarcomas by PPARg agonists (IG No 23059)	Collaborator	409.650,00	AIRC

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: FRAPOLLI
First Name: ROBERTA
Last name at birth:
Gender: F

Title: Ulteriore collaboratore UO1
Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 19/03/1974
Place of Birth: Vimercate

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

Scopus Author Id:6505912903 **ORCID ID:**0000-0003-2907-273X **RESEARCH ID:**AAA-6729-2020

Contact address

Current organisation name: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Biochimica e Farmacologia molecolare
Street: via Mario Negri 2
Postcode / Cedex: 20156
Town: Milano
Phone:+393283269106
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milan	Specialization / Specializzazione	Professional qualification of ¿Specialist in Pharmacological Research¿	2000	2003
Università degli Studi di Milano, Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree in Pharmaceutical Chemistry and Technology	1993	2000

Personal Statement:
The goal of this project is to improve the efficacy of therapies against malignant mesothelioma by exploiting the pharmacological properties of drug-loaded nanocarriers to overcome the barriers that hinder tumor drug distribution. I have a strong background in cancer pharmacology. My role in the project is to carry out preclinical research using xenograft and syngeneic models of malignant mesothelioma. I will provide tolerability and efficacy data for the new nanoformulations, and I will contribute to the definition of their pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Department of Oncology/Laboratory of Cancer Pharmacology	Milano, Italy	Head of Unit	2013	2023
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Department of Oncology/Laboratory of Cancer Pharmacology	Milano, Italy	Senior researcher	2007	2013
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Department of Oncology/Laboratory of Cancer Pharmacology	Milano, Italy	Contract researcher	2005	2007
PRASSIS Istituto di Ricerche sigma-tau	Laboratory of pharmacokinetics and metabolism	Settimo Milanese, Italy	Technician	2004	2005
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Department of Oncology/Laboratory of Cancer Pharmacology	Milano, Italy	Research fellow	2000	2003

Other awards and honors

Jan '01- Dec' 03 Recipient of the Fellowship of the Italian Foundation of Cancer Research (FIRC)

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2020-2021	Enhancement of trabectedin efficacy and trabectedin-induced adipocytic differentiation in liposarcomas by PPARg agonists	Collaborator	409.650,00	AIRC
AIRC	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2017-2019	Mechanism-based combinations of trabectedin and other drugs in myxoid liposarcoma, Ewing and leiomyosarcoma	Collaborator	1.087.900,00	AIRC
AIRC	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2014-2016	Selective mechanism of action of trabectedin in myxoid liposarcoma and in other translocation-related sarcomas	Collaborator	930.000,00	AIRC

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: BELLO
First Name: EZIA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Ulteriore collaboratore UO1
Nationality: Italiana
Date of birth: 28/08/1978

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Cittiglio

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

Scopus Author Id: 15126885600 **ORCID ID:** 0000-0001-5116-0758 **RESEARCH ID:** AAB-2210-2020

Contact address

Current organisation name: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Biochimica e Farmacologia molecolare
Street: Via Mario Negri, 2
Postcode / Cedex: 20156
Town: Milano
Phone: +393389864080
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milan	Specialization / Specializzazione	Professional qualification of ¿Specialist in Pharmacological Research¿	2005	2007
Università degli Studi dell'Insubria, Varese	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree in biological science	1997	2004

Personal Statement:
My role in the project is concerning the in vivo experiments on animal models possessing pleural and peritoneal mesothelioma.
In particular I will perform all the tolerability, efficacy, biodistribution, elimination and pharmacokinetics experiments relative to the different nanomaterials. I will test also different routes of administration such as intranasal and nebulization.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Department of Oncology/Laboratory of Cancer Pharmacology	Milano, Italy	Senior researcher	2015	2023
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Department of Oncology/Laboratory of Cancer Pharmacology	Milano, Italy	Contract researcher	2008	2015
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	Department of Oncology/Laboratory of Cancer Pharmacology	Milano, Italy	Research fellow	2005	2008

Other awards and honors

AACR Scholar in training Awards 2016

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
AIRC	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	2020-2021	Enhancement of trabectedin efficacy and trabectedin-induced adipocytic differentiation in liposarcomas by PPARg agonists	Collaborator	409.650,00	AIRC

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Franco
First Name: Renato
Last name at birth:
Gender: M

Title: Responsabile UO2
Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 18/10/1969
Place of Birth: Napoli

Official H index (Scopus or Web of Science): 45.0

Scopus Author Id:7202551070 **ORCID ID:**0000-0002-8340-3184 **RESEARCH ID:**non applicable

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli"

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento assistenziale di SANITA' PUBBLICA E SERVIZI DI LABORATORIO/
Unità Operativa di Anatomia Patologica

Street: Via Luciano Armanni 5
Postcode / Cedex: 80138
Town: Napili
Phone:+393477895177
Phone 2: 0039815903745

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples "Federico II", Naples	PhD	PhD in Pathology	1999	2003
University of Naples "Federico II", Naples	Specialization / Specializzazione	Specialization in Anatomical Pathology	1994	1998
University of Naples "Federico II", Naples	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and surgery	1988	1994

Personal Statement:

R Franco is an internationally-recognized pathologist with a research interest and clinical expertise in pleuro-pulmonary cancer. He is Professor of Pathological Anatomy at the University of Campania "L. Vanvitelli" and Director of the Pathological Anatomy Unit of the AOU "L.Vanvitelli" of Naples. In this project, R Franco will be the coordinator leading of morphological analysis to evaluate the effects of exosomes therapy on healthy lung parenchyma and any effects on mesothelioma tissue. Furthermore, he will lead and cohordinate the analysis of the immune response from a molecular perspective, via analyzing transcripts in the tumor microenvironment.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
INT- "G.Pascale"	Department of Pathology	Naples, Italy	Medical Doctor with High Specialization in pleuro-pulmonary pathology	2003	2015
University of Campania "L.Vanvitelli"	Department of Mental and Physical Health and Preventive Medicine	Naples, Italy	Full Professor	2018	2030
SIAPEC-IAP	Group of Pleuro Pulmonary Pathology	Italy	Referent	2019	2022
Campania Region	Regional Campania Molecular Turmor Board	Naples, Italy	Member	2021	2030
University of Campania "L.Vanvitelli"	Molecular Turmor Board	Naples, Italy	Member	2022	2023

Other awards and honors

Member of the scientific board of the oncological center of Basilicata region since 2021
Adjunct Professor at Temple University, College of Science e Tecnology, Department of Biology from May 2016 to July 2017

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Roche	Azienda Ospedaliera Universitaria - Universita' degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli	2018	NTRK nelle neoplasie umane: uso di immunoistochimica	Coordinator	106.200,00	not applicable
AIRC (Rif. IG 14425)	Azienda Ospedaliera Universitaria - Universita' degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli	2013	Resistenza al cisplatino nel paziente anziano con carcinoma non a piccole cellule del polmone	Collaborator	72.000,00	AIRC

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Conoci
First Name: Sabrina

Last name at birth: Conoci
Gender: F

Title: Ulteriore collaboratore UO3
Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 11/09/1971
Place of Birth: Martano

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

Scopus Author Id:6602675342 **ORCID ID:**0000-0002-5874-7284 **RESEARCH ID:**CLE-1584-2022

Contact address

Current organisation name: University of Messina
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Human Pathology "G.Barresi"/ Laboratory of Immunology and Immunotherapy

Street: VIALE STAGNO D'ALCONTRES
Postcode / Cedex: 98166
Town: Messina
Phone:+393406020094
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Lecce, Italy	PhD	Materials Engineering, sensors	1998	2001
University of Bologna	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Industrial Chemistry	1990	1995

Personal Statement:

The contribution in the project will be devoted to the selection of bio-systems for target therapy given the lack of selective delivery systems towards cancer cells. Specifically, we will select small peptides using Phage Display biotechnology to identify the desired bio-probes able to selectively recognize cancer cells. These bio-probes will be used to functionalize the nano-delivery systems developed in the project, as exosomes, macrovesicles and nanomaterials, to obtain a double function of both target therapy and diagnostic tool.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina (UNIME) in co-sharing with University of Bologna (UNIBO)	ChiBioFarAm Department (UNIME), G:Ciamician Department (UNIBO)	Messina/Bologna, Italy	Full Professor of General and Industrial Chemistry	2022	2035
STMicrolectronics	R&D Group	Catania, Italy	Advanced Materials& SystemsR&D Manager	2009	2019
STMicrolectronics	R&D Group	Catania, Italy	BioWare Section Manager	2005	2009
STMicrolectronics	R&D Group	Catania, Italy	Molecular Nano Devices R&D Manager	2002	2005

Other awards and honors

Prof Conoci received several awards from STMicroelectronics for US Patents filling.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PON02_00355_2964193/Italian Ministery of Research	Distretto Micro e Nano Sistemi Sicilia/Italy	2011-2015	HIPPOCRATES: Development of Micro and Nano-Technologies and Advanced Systems for Human Health¿	Coordinator	2.500.000,00	https://www.distrettomicronano.it/portfolio/hippocrates/
CTN01_00177_817708/Italian Ministery of Research	STMicroelectronics, Catania, Italy	2014-2016	DNA on Disk Platform and diagnostic kits for human health in the fields of oncology, neurology, infectious diseases and diseases related to poverty,	Coordinator	4.400.000,00	http://www.clusteraliseі.it/progetti/dna-on-disk/
POR 087219090463,/Sicilia	Distretto Micro e Nano Sistemi Sicilia/Italy	2020-2023	LiverSmartDrug - Innovative micro and nanosystems for the effective treatment of liver cancer	Coordinator	300.000,00	https://www.liversmartdrug-project.org/en/lsd/il-progetto
ARS01_00693/Italian Ministery of Research	Distretto Micro e Nano Sistemi Sicilia/Italy	2020-2023	BONE++ - Development of Micro and Nanotechnologies for the Prediction, Diagnosis, Therapy and Regenerative Treatments of Pathological Changes in Bone and Osteo-Joints	Coordinator	600.000,00	https://www.distrettomicronano.it/progetti/
GA 101046787/European Project	University of Messina	2022-2025	ECLIPSE ECL-based Infectious Pathogen (bio)Sensor	Collaborator	400.000,00	https://eclipse-project.eu

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: CAMPANA
First Name: STEFANIA
Last name at birth:
Gender: F

Title: Responsabile UO3
Country of residence: ITALY
Nationality: italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 31/12/1989
Place of Birth: Patti

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

Scopus Author Id:56662780800 **ORCID ID:**0000-0001-7645-0946 **RESEARCH ID:**EOG-7943-2022

Contact address

Current organisation name: University of Messina
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Human Pathology "G.Barresi"/ Laboratory of Immunology and Immunotherapy

Street: Via consolare valeria
Postcode / Cedex: 98125
Town: Messina
Phone:+393891664647
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina, Department of Biomedical Sciences and Morphological and Functional Images, Messina, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Molecular Biology	2008	2011
University of Messina, Department of Biomedical Sciences and Morphological and Functional Images, Messina, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Molecular Biology	2011	2012
University of Messina, Department of Human Pathology, Messina, Italy	PhD	Immunology	2014	2016

Personal Statement:

Dr. Stefania Campana has a long-lasting expertise in innate immune cells and cellular cross-talk. Because of the robust experience in the field, she will perform a comprehensive analysis of leukocytes infiltrating tumor tissues (frequency, polarization state and functions of distinct immune cell types) in both mice and human samples by using cutting-edge technologies such as multiparameter (up to 28-colors) flow cytometry and computational analyzes (t-SNE, unbiased clustering methods, transcriptome meta-analysis).

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina	Department of Human Pathology "G. Barresi" Laboratory of Immunology and Immunotherapy	Messina, Italy	Research Fellow	2016	2017
University of Messina	Department of Human Pathology "G. Barresi" Laboratory of Immunology and Immunotherapy	Messina, Italy	Research Fellow	2018	2019
University of Messina	Department of Human Pathology "G. Barresi" Laboratory of Immunology and Immunotherapy	Messina, Italy	Post-doctoral fellow of Immunology and General Pathology	2020	2021
University of Messina	Department of Human Pathology "G. Barresi" Laboratory of Immunology and Immunotherapy	Messina, Italy	University Researcher A Type 06/A2 SSD MED/04 in General Pathology	2021	2023

Other awards and honors

- Selected for RISP2015 Internship and lecture course at symposium, Yokohama, Japan, 2015
- Speaker at meeting: Ordine Nazionale dei Biologi Sicilia- "L'emopatie, dalla clinica al laboratorio", Messina, Italy, 2022
- SIICA Travel Grant, European Congress of Immunology, Vienna, Italy, 2015
- EFIS Travel Grant SIICA-FOCIS Bridging Basic & Clinical Immunology, Florence, Italy, 2019

Oral presentations at national and international conferences.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministero Istruzione Università e Ricerca	University of Messina, Italy	2017	Intestinal inflammation and development of colorectal cancer: the role of innate immunity and perspectives for immunotherapeutic interventions (MIUR-PRIN 2017M8YMR8_005)	Collaborator	129.650,00	https://www.miur.gov.it/documents/20182/424391/DD+n.+1255+del+27.06.2019+-+Allegato+A+-+LS6.pdf/217d3638-e812-4b36-a017-09e915c4e73c?version=1.0&t=1561643398401

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: ZITO MARINO
First Name: FEDERICA
Last name at birth:
Gender: F

Title: Ulteriore collaboratore UO2
Country of residence: ITALY
Nationality: italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 30/04/1984
Place of Birth: Potenza

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

Scopus Author Id:55445719500 **ORCID ID:**0000-0002-1071-757X **RESEARCH ID:**K-8634-2016

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli"
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento assistenziale di SANITA' PUBBLICA E SERVIZI DI LABORATORIO/
Unità Operativa di Anatomia Patologica

Street: via luciano armanni 5
Postcode / Cedex: 80138
Town: Napoli
Phone:00393899853694
Phone 2: 0971444723

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples "Federico II", Naples, Italy	Specialization / Specializzazione	Clinical Biochemistry	2012	2017
University of Campania "L.Vanvitelli", Naples, Italy	PhD	Biochemical and Biotechnological Sciences	2016	2019

Personal Statement:

F Zito Marino is a Molecular Biologist with a research interest in neoplasm molecular signature and pleuro-pulmonary cancer.
She is a RTD-B in Pathological Anatomy at the University of Campania "L. Vanvitelli" of Naples. In this project, F Zito Marino will lead and coordinate the analysis of the immune response from a molecular perspective, via analyzing transcripts in the tumor microenvironment.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Campania "L. Vanvitelli"	Pathological Anatomy department	Naples, Italy	RTD-B	2022	2023
University of Campania "L. Vanvitelli"	Pathological Anatomy department	Naples, Italy	Biologist Specialist	2020	2021
University of Campania "L. Vanvitelli"	Pathological Anatomy department	Naples, Italy	Researcher	2018	2019
IRCSS "G. Pascale"	Pathological Anatomy departmentNaples	Naples, Italy	Fellowship	2012	2017

Other awards and honors

Prize given by Bioptica spa for the work `Multiplex fluorescence in situ hybridisation to detect anaplastic lymphoma kinase and ROS proto-oncoge- ne 1 receptor tyrosine kinase rearrangements in lung cancer cytological samples¿ published by Journal of Clinical Pathology (2020; 73: 96-101).
Best poster at the 9° CONGRESSO TRIENNALE DI ANATOMIA PATOLOGIA SIAPeC-IAP 2022 Padova 12 - 15 ottobre 2022 BRAF MOLECULAR EVALUATION IN MELANOMA METASTASES ON CELL SUSPENSION BY FNAC SAMPLES.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
BANDO DI SELEZIONE PER IL FINANZIAMENTO DI PROGETTI DI RICERCA FONDAMENTALE ED APPLICATA DEDICATO AI GIOVANI RICERCATORI: Bando di Ateneo	University of Campania L. Vanvitelli, Anatomia Patologica, Naples Italy	2022	AXL, MET and VEGFR2 tyrosine kinase receptors as therapeutic targets in malignant pleural mesothelioma	Coordinator	68.000,00	https://www.unicampania.it/index.php/ricerca/avvisi/8635-bando-di-ateneo-per-il-finanziamento-di-progetti-di-ricerca-fondamentale-ed-applicata-dedicato-ai-giovani-ricercatori

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

Last Name: Zannini
First Name: Giuseppa
Last name at birth:
Gender: F

Title: Under 40 to be hired
Country of residence: ITALY
Nationality: ITALIANA
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 28/04/1994
Place of Birth: NAPOLI

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

Scopus Author Id:57218119216 **ORCID ID:**0000-0002-0065-4974 **RESEARCH ID:**GGS-5696-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli"
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento assistenziale di SANITA' PUBBLICA E SERVIZI DI LABORATORIO/
Unità Operativa di Anatomia Patologica

Street: Via Luciano Armanni 5
Postcode / Cedex: 80138
Town: Napoli
Phone:+393386961957
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Campania "L.Vanvitelli", Naples	PhD	Medical clinical and experimental sciences	2020	2023
University of Naples "Federico II", Naples	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biology	2012	2017
University of Naples "Federico II", Naples	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biology field Molecular diagnostics	2017	2019

Personal Statement:

G Zannini is a Molecual Biologist with a research interest in neoplasm molecular signature. She is a PhD Student in Pathological Anatomy at the University of Campania "L. Vanvitelli" of Naples. In this project, G Zannini will contribute to the analysis of the immune response from a molecular perspective, via analyzing transcripts in the tumor microenvironment.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Naples "Federico II"	General Pathology	Naples, Italy	Trainee	2017	2020

Other awards and honors

None

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: AMATO
First Name: MARTINA
Last name at birth:
Gender: F

Title: Under 40 to be hired
Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana
Country of Birth: ITALY
Date of birth: 21/04/1992
Place of Birth: Nocera Inferiore

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

Scopus Author Id:57423905100 **ORCID ID:**0000-0001-9801-6227 **RESEARCH ID:**EKG-4219-2022

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli"
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento assistenziale di SANITA' PUBBLICA E SERVIZI DI LABORATORIO/
Unità Operativa di Anatomia Patologica

Street: Via Luciano Armanni 5
Postcode / Cedex: 80138
Town: Napoli
Phone:+393299598181
Phone 2:

Education / training

Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Campania "L. Vanvitelli", Naples	PhD	medical, clinical and experimental Sciences	2020	2023
University of Naples "Federico II", Naples	Master's Degree / Laurea Magistrale	Molecular Biology	2011	2017

Personal Statement:

M Amato is a Molecular Biologist with a research interest in neoplasm molecular signature. She is a PhD Student in Pathological Anatomy at the University of Campania "L. Vanvitelli" of Naples. In this project, M Amato will contribute to the analysis of the immune response from a molecular perspective, via analyzing transcripts in the tumor microenvironment.

Positions and honors

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Campania	Medica, clinical and experimental science	Naples, Italy	Ph-D Student	2020	2023

Other awards and honors

Best poster presentation at ° CONGRESSO TRIENNALE DI ANATOMIA PATOLOGIA SIAPeC-IAP 2022.
Title: BRAF MOLECULAR EVALUATION IN MELANOMA METASTASES ON CELL SUSPENSION BY FNAC SAMPLES.

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.*
AMATO MARTINA	Microsatellite Status Detection in Gastrointestinal Cancers: PCR/NGS Is Mandatory in Negative/Patchy MMR Immunohistochemistry	Article	NOT_FOUND	14	2022	10.3390/cancers14092204	35565332	3	O
AMATO MARTINA	Microsatellite Instability: From the Implementation of the Detection to a Prognostic and Predictive Role in Cancers	Review	NOT_FOUND	23	2022	10.3390/ijms23158726	35955855	7	F
AMATO MARTINA	An Integrated In Silico, In Vitro and Tumor Tissues Study Identified Selenoprotein S (SELENOS) and Valosin-Containing Protein (VCP/p97) as Novel Potential Associated Prognostic Biomarkers in Triple Negative Breast Cancer	Article	NOT_FOUND	14	2022	10.3390/cancers14030646	35158912	3	O
Zannini Giuseppa	Variable levels of spike and ORF1ab RNA in post-mortem lung samples of SARS-CoV-2-positive subjects: comparison between ISH and RT-PCR	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1007/s00428-021-03262-8	35103846	3	O
Conoci Sabrina	Carbon dots: An innovative tool for drug delivery in brain tumors	Review	NOT_FOUND	22	2021	10.3390/ijms222111783	34769212	22	L
Conoci Sabrina	Carbon dots as promising tools for cancer diagnosis and therapy	Review	NOT_FOUND	13	2021	10.3390/cancers13091991	33919096	36	L
CAMPANA STEFANIA	Human Hepatitis B Virus Negatively Impacts the Protective Immune Crosstalk Between Natural Killer and Dendritic Cells	Article	550-565	74	2021	10.1002/hep.31725	33482027	8	O
ZITO MARINO FEDERICA	PD-1 blockade delays tumor growth by inhibiting an intrinsic SHP2/Ras/MAPK signalling in thyroid cancer cells	Article	NOT_FOUND	40	2021	10.1186/s13046-020-01818-1	33413561	22	O
Zucchetti Massimo	High-dose Vitamin C enhances cancer immunotherapy	Article	NOT_FOUND	12	2020	10.1126/scitranslmed.aay8707	32102933	99	O
CAMPANA STEFANIA	Myeloma cells induce the accumulation of activated CD94^{low} NK cells by cell-to-cell contacts involving CD56 molecules	Article	2297-2307	4	2020	10.1182/bloodadvances.2019000953	32453840	11	O

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Zannini Giuseppa	Sex Hormones and Inflammation Role in Oral Cancer Progression: A Molecular and Biological Point of View	Review	NOT_FOUND	2020	2020	10.1155/2020/9587971	32684934	18	O
Franco Renato	Molecular heterogeneity in lung cancer: From mechanisms of origin to clinical implications	Article	981-989	16	2019	10.7150/ijms.34739	31341411	74	L
CAMPANA STEFANIA	Dendritic cell recognition by group 3 innate lymphoid cells through DNAX accessory molecule 1 triggers proinflammatory reciprocal cell activation	Article	1118-1122.e6	144	2019	10.1016/j.jaci.2019.06.008	31247267	4	F
BELLO EZIA	Establishment and characterisation of a new patient-derived model of myxoid liposarcoma with acquired resistance to trabectedin	Article	464-473	121	2019	10.1038/s41416-019-0550-2	31409911	6	F
ZITO MARINO FEDERICA	Detection of ROSI rearrangement in non-small cell lung cancer: Current and future perspectives	Article	45-55	8	2017	10.2147/LCTT.S120172	28740441	47	O
FRAPOLLI ROBERTA	Promising in vivo efficacy of the BET bromodomain inhibitor OTX015/MK-8628 in malignant pleural mesothelioma xenografts	Article	197-207	140	2017	10.1002/ijc.30412	27594045	14	L
FRAPOLLI ROBERTA	Lurbinectedin reduces tumour-associated macrophages and the inflammatory tumour microenvironment in preclinical models	Article	628-638	117	2017	10.1038/bjc.2017.205	28683469	83	O
FRAPOLLI ROBERTA	Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth	Article	116-120	552	2017	10.1038/nature24673	29186113	334	O
Franco Renato	Multicenter Comparison of 22C3 PharmDx (Agilent) and SP263 (Ventana) Assays to Test PD-L1 Expression for NSCLC Patients to Be Treated with Immune Checkpoint Inhibitors	Article	1654-1663	12	2017	10.1016/j.jtho.2017.07.031	28818609	73	O
Conoci Sabrina	PCR technologies for point of care testing: Progress and perspectives	Review	876-891	2	2017	10.1021/acssensors.7b00299	28750519	92	L
Conoci Sabrina	An innovative chemical strategy for PCR-free genetic detection of pathogens by an integrated electrochemical biosensor	Article	2090-2093	142	2017	10.1039/c7an00202e	28425520	36	L

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BELLO EZIA	In Vitro and In Vivo Activity of Lucitanib in FGFR1/2 Amplified or Mutated Cancer Models	Article	35-42	19	2017	10.1016/j.neo.2016.11.008	27988457	17	O
BELLO EZIA	Antitumour activity of trabectedin in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms	Article	335-343	116	2017	10.1038/bjc.2016.424	28072764	15	O
BELLO EZIA	A covalent PIN1 inhibitor selectively targets cancer cells by a dual mechanism of action	Article	NOT_FOUND	8	2017	10.1038/ncomms15772	28598431	79	O
Zucchetti Massimo	3D Mass Spectrometry Imaging Reveals a Very Heterogeneous Drug Distribution in Tumors	Article	NOT_FOUND	6	2016	10.1038/srep37027	27841316	48	O
ZITO MARINO FEDERICA	Analysis of NSCLC tumour heterogeneity, proliferative and 18F-FDG PET indices reveals Ki67 prognostic role in adenocarcinomas	Article	746-751	68	2016	10.1111/his.12808	26272457	39	O
FRAPOLLI ROBERTA	Tumor-associated macrophages and anti-tumor therapies: complex links	Review	2411-2424	73	2016	10.1007/s00018-016-2166-5	26956893	72	L
Franco Renato	Adipose microenvironment promotes triple negative breast cancer cell invasiveness and dissemination by producing CCL5	Article	24495-24509	7	2016	10.18632/oncotarget.8336	27027351	85	O
Conoci Sabrina	Graphene oxide nanohybrid that photoreleases nitric oxide	Article	5825-5830	4	2016	10.1039/c6tb01599a	32263755	13	O
ZITO MARINO FEDERICA	Intratumor heterogeneity of ALK-rearrangements and homogeneity of EGFR-mutations in mixed lung adenocarcinoma	Article	NOT_FOUND	10	2015	10.1371/journal.pone.0139264	26422230	29	F
Zucchetti Massimo	Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer	Article	306-312	112	2015	10.1038/bjc.2014.602	25461804	62	L
ZITO MARINO FEDERICA	New therapeutic perspectives in CCDC6 deficient lung cancer cells	Article	2146-2157	136	2015	10.1002/ijc.29263	25302833	41	O
Franco Renato	Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway	Article	5175-5186	34	2015	10.1038/onc.2014.441	25619830	81	O

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
CAMPANA STEFANIA	NCR + ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures	Article	NOT_FOUND	6	2015	10.1038/ncomms9280	26395069	171	O
CAMPANA STEFANIA	Cross-dressing: An alternative mechanism for antigen presentation	Review	349-354	168	2015	10.1016/j.imlet.2015.11.002	26551033	78	F
Zucchetti Massimo	Phase I/IIa study evaluating the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lucitanib in advanced solid tumors	Article	2244-2251	25	2014	10.1093/annonc/mdu390	25193991	127	O
Franco Renato	In vivo activity of MiR-34a mimics delivered by stable nucleic acid lipid particles (SNALPs) against multiple myeloma	Article	NOT_FOUND	9	2014	10.1371/journal.pone.0090005	24587182	71	O
Zucchetti Massimo	Tumor delivery of chemotherapy combined with inhibitors of angiogenesis and vascular targeting agents	Review	NOT_FOUND	3 OCT	2013	10.3389/fonc.2013.00259	24102047	58	O
FRAPOLLI ROBERTA	Mode of action of trabectedin in myxoid liposarcomas	Article	5201-5210	33	2013	10.1038/onc.2013.462	24213580	78	O
BELLO EZIA	Comparison of in vitro and in vivo biological effects of trabectedin, lurbinectedin (PM01183) and Zalypsis® (PM00104)	Article	2024-2033	133	2013	10.1002/ijc.28213	23588839	31	O

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

** Autocertificated

3 - Ethics

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

4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	No
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	No
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	Yes
6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	Yes
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	Yes
7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
9. MISUSE	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
10. OTHER ETHICS ISSUES	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

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

Malignant mesothelioma, is a rare, very aggressive tumor where therapies with highly toxic chemotherapeutics, or cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy remain palliative.
This project aims at innovative formulations to carry and release drugs selectively in the tumor tissue. Smyle will develop small nanoparticles, NPs, loaded with desired drugs and covered with the targeting exosomal membrane extracted from the original extracellular vesicles of the tumoral cells. A deep study in vitro and in vivo of the NPs biodistribution will be done to determine their selectivity towards the tumor, immunoresponse, and efficacy of the therapy vs the free drugs in animal models. The limitation of working with exosomes of the patients, will be overcome by identifying the biomarkers, responsible for the targeting, using a phage technology, aiming to create a full synthetic targeting lipidic coverage for the NPs, opening a new world for the cure of diseases.

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

Malignant mesothelioma (MM) is a rare but lethal cancer originating from the mesothelial lining of the pleural cavity, pericardium, abdominal cavity and tunica vaginalis. Systemic chemotherapy or, more recently, immunotherapy are used, nevertheless long-term survival remains dismal, with a median of around 12 months. In this contest, new therapeutic strategies are urgently needed to improve prognosis of MM patients.
Prior research by the proponent group indicated that MM xenografts were characterized by a low/moderate sensitivity to the main clinically used drugs while a good cytotoxicity was seen in vitro in the corresponding cell lines (doi: 10.1002/ijc.30412). These data suggest that the poor in vivo chemosensitivity may be due to 1) the drug failure to reach pharmacologically

active levels within the tumor tissue or 2) resistance mechanisms arising from the inflammatory tumor microenvironment. We have recently shown that degradable nanocarriers able to deliver Pt(IV) prodrugs, activated intracellularly by glutathione, can reduce the tumor growth of more than 40% (doi: 10.1002/adhm.202202932). Such data could be further improved by targeting strategies suggested by the recent observation that extracellular vesicles are able to selectively accumulated in the mother cells or in the organs where metastasis migrate. Work in progress in UO1 laboratories have indeed confirmed the high in vivo selectivity of exosome membrane, from melanoma cells (figure 5.4.4).

Description and distribution of activities of each operating unit

UO1. It will be in charge of the synthesis, characterization and loading of the nanomaterials with the drugs. Also they will extract the exosomes from the tumor and healthy cells and remove all the internal components to be able to use only the membranes containing the lipids and targeting units. The encapsulation of the nanocarriers inside the membrane will be checked with several techniques that include cryo-TEM, high resolution confocal microscopy and viscosimetry. Size and zeta potential will be checked with DLS. In vitro work will be also performed by this unit, comprising studies to characterize the new nanoformulations in terms of drug loading and release, and cytotoxicity studies to characterize the selectivity of their internalization in MM cells. For the in vivo pharmacological studies, MM patient-derived xenografts and syngeneic models are available in UO1.

UO2 aims to analyze the tumor microenvironment and inflammation in both a morphological and molecular perspective. Specifically, the morphological analysis will allow us to evaluate and quantify the possible damaging effects of exosomes on healthy tissues and any effects on neoplastic tissue. Additionally, through the expression of specific mesothelioma markers analyzed with immunohistochemical techniques, it will be possible to identify proteins expressed by the tumor, both in the presence and absence of the nanoparticles, to understand the potential pathways involved. Furthermore, the use of nanostring platforms will allow us: 1) to analyze the immune response from a molecular perspective by spatially resolve, in 2D and 3D, the transcriptomic and proteomics; 2) the mapping of tumor microenvironment and how it varies with drug administration; 3) a morphological detailed description without modifying the tissue architecture, which would be lost with extractive techniques. The molecular analysis of the microenvironment is achieved by evaluating a gene expression panel (770 genes) involved in the complex interplay between the tumor and the microenvironment, allowing for a multifaceted characterization of disease biology and interrogation of the effect of NP delivery on immune infiltrate.

UO3 will be involved in two different tasks: 1) understanding the immune activation and the reduction of immunosuppression caused by the NPs. We will investigate the presence of different subsets of infiltrating leukocytes, as well as the potential expression of immune checkpoints. Polychromatic flow cytometry panels able to simultaneously investigate 27 parameters for the detection of surface and intracellular antigens is employed. In addition, selected biomarkers of tumor-associated macrophages, TAMs, the spectrum of pro-inflammatory cytokines, scavenger receptors, pro-angiogenic factors and chitinase-like proteins will be assessed on TAMs treated with the nano-delivery systems in vivo and in vitro.
2) Identification of the bio-probes able to selectively recognize the MM cells for both target therapy and diagnosis. These bio-probes are small peptides and will selected by Phage Display biotechnology. They will be part of a lipidic formulation and used to functionalize the nano-delivery systems, in order to substitute the original exosomal membrane with ad hoc composition containing the targeting units. In addition, these bio-probes can be also used for diagnostic purpose trough the implementation in transduction systems (i.e. fluorescent NPs) to detect the presence of MM cells.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Synthesis and characterization of the nanoformulations
Smyle develops nanocarriers covered with exosomes membranes for the capture and targeting release of drugs. In Aim 1 small (<50 nm) porous systems made of biodegradable silica structures containing disulfide bonds, (doi: 10.1039

/c5nr09112h; doi: 10.1021/jacs.1c00444; doi: 10.1002/anie.201508288) (available and still under development within the consortium) and nanogels made of FDA approved hydrogels are produced. Preliminary results from the UO1 indicate that some of these nanostructures intrinsically elicit a low macrophage response (doi: 10.1021/acsnano.1c00316). Furthermore, they can be covered with exosomal membranes, due to their favorable surface charge properties. The fact that these particles are small also favors their penetration in tumors by overcoming known obstacles, such as the stromal barrier and interstitial fluid pressure.
After their administration, NPs are in fact cleared from blood vessels and trapped off-target in the mononuclear phagocyte system, with liver tissue-resident macrophages, e.g. Kupffer cells, playing a predominant role in their uptake (doi:10.1016/j.addr.2022.114238). To elude uptake by macrophages different strategies have been attempted: a) delivery that bypass the intravenous injection, such as subcutaneous, intraperitoneal or intratumor injection; b) depletion or inhibition of macrophages, for instance through clodronate liposomes, at the risk of increasing susceptibility to infections; c) saturation of macrophages, by administering single high-dose of inert NPs. Recently CD47, a protein that binds to the SIRP¿ receptor on macrophages and acts as a ¿do not eat me¿ signal, has been somewhat successfully used to inhibit uptake and prolong the half-life of the NPs in the circulation (doi: 10.1126/science.1229568; doi: 10.1021/acsnano.9b05679). Such protein can be anchored on our systems to prevent macrophage internalization.
To target only cancer cells we will cover the nanoparticles, NPs, with extracellular vesicles, EVs, extracted by MM cell media and that are treated to isolate only their bilipid membranes, and associated proteins, following a recently published modified protocol (doi: 10.1002/jev2.12198).
The zeta potential of the membranes is known to be negative due to the presence of phospholipids and, for the cancer exosomes, the large amounts of sialic acids. Therefore, the electrostatic interaction with the positively charged nanomaterials prepared by UO1 will allow to entrap NPs inside the exosome membrane, as recently demonstrated by the De Cola¿s group for melanoma (Figure 5.5). The viscosity of the final construct will be analysed and HR-TEM, DLS and zeta potential will be used to establish the morphology and size of the systems. Finally high resolution confocal microscopy will allow, upon functionalization of the NPs and exosomal membrane with different fluorescent dyes, to establish the full coverage of the NPs. The porous NPs can entrap different drugs and we have identified platinum complexes, gemcitabine and mitomycin C as excellent reference systems used in the clinic. Their loading and amount will be optimized for each drug using procedure available in the UO1. The new nanocarriers, we will be then tested in vitro and in vivo to establish their potential as therapeutic vehicle, by challenging the system with state-of-the-art treatments for MM tumors. The use of the same organosilica NPs, but functionalized in order to enter the macrophage and repolarize them by a chemical stimulus, will be investigated to perform a tandem therapy and evaluate the effect of the synergism in the treatment. The soft nanoparticles, also covered with exosomes, will be investigated specifically for the peritoneal MM since their injection and migration can be followed in vivo. Quantitative analysis (e.g. IPC-Mass) will allow us to define the targeting ability and the release of drugs.

Specific aim 2

Evaluation of the nanoparticles targeting ability towards cancer cells in vitro and in vivo.
NPs and tumor-derived exosome-enveloped NP delivery systems will be validated in vitro using established cell culture models of MM that are fully established in the laboratories of members of the consortium. The results will provide new insight of the changes in internalization mechanisms and trafficking as a consequence of the different particle designs. A first verification of the specificity of targeting by the tumor-derived exosome@NPs will be performed by evaluating their uptake on MM cell lines.
Analyses of internalized NPs will be performed by flow and image cytometry by UO1. To quantify the colocalization of internalized NPs with compartment-specific molecular markers, we will use a series of dyes. Live cell imaging will also be employed to follow in time localization of internalized NPs and to monitor the effects of NPs uptake on cellular integrity. To this end, we will evaluate on living and fixed cells potential toxicity effects related to the uptake of the carrier alone on the different cell lines The mechanism of internalization with particular emphasis on the possible fusogenic behavior of the EVs membrane, allowing the release of the NPs directly in the cytoplasm without endosome entrapment, will be explored.

The efficiency of drug loading, quantified by HPLC, HPLC-MS or ICP-MS depending on the type of drug, will allow us to determine the amount of NPs to administer to have a direct comparison with the free drug. In vitro drug release experiments will be performed by dialysis while in vitro cytotoxicity will be tested in the available panel of MM cell lines.
Finally, the in vivo pharmacokinetic and efficacy profile of the more promising nanoformulations will be characterized in our xenograft and syngeneic models. To quantify NP uptake in the solid tissues, we will employ fluorescence microscopy and ICP Mass spectrometry on targeted organs (e.g. tumor, lungs, liver, spleen and kidney) for monitoring specificity of NPs uptake. A portion of the tissue samples collected at different time point during treatment will be sent to UO2 and UO3 for pharmacodynamic assessments.
We will preliminarily evaluate whether NPs enveloped by tumor-derived exosomes are capable of specifically target only the tumor. Then an effort will be made to evaluate the ability of the NPs to target genetically-different cancer cells of the same tumor histotype. In order to improve the specific recognition of tumor cells from the NPs we will select small peptides using Phage Display biotechnology (PDb), available in UO3. PDb starts from a library of M13 phages containing more than 1012-1014 different peptides on the PVIII moiety and through a biopanning process, allows the selection of specific peptides (SPs) with high affinity against the target tumor Such more visionary part of the project will allow us, if successful, to identify the receptors present on the MM cells. The peptides identified can then be introduced in a lipidic formulation where, by adjusting several parameters, we will be able to reconstruct a membrane exosome-like, that contains the targeting units but is fully synthetically made and therefore prepared in the quantities needed for the translation to the clinic and commercial use. The phage technology therefore will translate in a double application as theranostic tool: (i) peptides as constituents of the membranes-like-NPs as delivery system for target therapy (ii) nanoconstructs as diagnostic tools for the capture and recognition of circulating tumor cells.

Specific aim 3

Combining drug release and immunoresponse activation
As already mentioned, most of the administered nanoparticles are cleared from blood vessels and trapped off-target by mononuclear phagocytes. Phagocytic cells differ in their NPs uptake properties depending on the organ in which they reside and their functional activation state, namely their differentiation and polarization in M1- or M2-like macrophages (doi: 10.1038/srep26269). Tumor-associated macrophages (TAM), which are generally associated with a M2-like pro-tumor polarization, are an essential component of the tumor microenvironment and have a role in the orchestration of angiogenesis, extracellular matrix remodeling, cancer cell proliferation, metastasis, immunosuppression, and in the resistance to chemotherapeutic agents and checkpoint blockade immunotherapy.
We will investigate these aspects by addressing: i) macrophage uptake in vitro depending on particle dimension, nature, morphology, coating and functionalization with a ¿do not eat me¿ signal and specific cancer cell membrane; ii) the effect of macrophage differentiation and polarization (monocytes, M0, M1-like and M2-like macrophages) in NPs uptake, which may affect uptake in vivo in healthy and tumor tissues; iii) the potential of NPs developed in re-educating macrophages in an anti-tumor M1-like phenotype, by releasing small molecules such as resiquimod or MicroRNAs; iv) NP uptake in conditions of competition with cancer cells.
Neoplastic and healthy tissues, excised at specific timepoints after animal sacrifice, will be cut in slices of different thickness to be observed ex vivo or upon freezing and fixation. Toxicity effects and treatment efficacy will thus be analyzed in the mentioned tissue samples (adapting tissue slice thickness to multiparameter-analysis).
To investigate whether NPs enhances anticancer immunity by modulating tumor immune microenvironment, multiple elements within the tumor site will be evaluated. We will focus on induction of immunogenic cell death (ICD) and promotion of immune-mediated anti-tumor responses: ICD responses will be assessed by higher level of calreticulin (CRT) exposure and HMGB1 release. These ¿danger¿ signals could play a crucial role in boosting immune response thus, we will investigate i) macrophage polarization to tumor-suppressive M1 phenotype ii) maturation status and functional properties of intratumoral dendritic cells iii) frequency and functional properties of intratumoral NK cells, CD8+ CTLs , CD4+ T cells and regulatory T cells. Moreover, ICD, enhancing tumor mutation burden, could promote the development of tertiary lymphoid structures (TLSs), whose presence is correlated with better prognosis in many cancers, including mesothelioma (doi:

10.3390/ijms23105786). In this regard, density, cellular composition of TLS as well as TLS-formation¿related genes will be analysed in tumor tissue samples in the presence and absence of drug administration.
The effect of NP delivery will be investigated evaluating the variation of expression of 770 actionable genes with potential clinical relevance in the tumor microenvironment. The use of the IO360-nanostring panel will allow us to analyze the immune response from a molecular perspective by analyzing transcripts in the tumor microenvironment and how it varies in the presence and absence of drug administration. The study of the inflammatory microenvironment will be further investigated through the GeoMx-nanostring platform, evaluating spatial transcriptomics and spatial proteomics in its morphological context on histological sections (fresh tissue or FFPE samples) without modifying the tissue architecture, which would be lost with extractive techniques. This analysis will be implemented with the CosMx-nanostring platform, which will allow us to "map" transcripts and proteins of each cell present in the tumor microenvironment and visualize them in three dimensions.

Experimental design aim 1

The nanomaterials will fulfill several requirements such as: i) being porous to entrap drugs; ii) smaller than 50 nm to have a better penetration in the tumoral tissue where density and pressure are high; iii) degradable/breakable within 24 hours after cell internalization; iv) non-toxic; and v) easy to functionalize on their surface.
Task 1.1. Silica based hybrid materials (UO1) M0-24. Nanoparticles able to be destroyed by glutathione, through the reduction of the disulfide inserted in the silica framework are produced with different morphology and sizes [1,3]. The materials will be characterized using spectroscopic (UV-Vis, IR, DLS, zeta potential, N2 adsorption, TGA, SAXS, XRD) and microscopic (SEM, HR-TEM, cryo-TEM) tools. Conjugation using silane derivatives is the best known technique to functionalize silica nanoparticles, for which there is large experience in the U01.The use of a fluorescent moiety is required to make the particle visible for in vivo and in vitro studies. Considering the needs of the in vivo validation studies, NPs will be conjugated to near infrared fluorophores (Cy-5).
Task 1.2: Drug loading. (UO1) M0-24. The loading of drugs, and in particular of platinum complexes, gemcitabine and mitomycin C, excellent reference systems used in the clinic, will be done using protocols already present in the laboratories. In particular impregnation methodology and sublimation of neutral, insoluble drugs will be employed and the loading efficiency evaluated by TGA, HPLC and mass spectrometry techniques as well as by dissolving the particles in appropriate conditions (HF or in water with reducing agents). If the loading will be satisfactory, as we expect, all the NPs will be used otherwise a selection of the NPs containing the highest leaded drugs will be utilized for the studies in vivo.
Task 1.3. Surface functionalization for macrophage uptake and exosome-membrane coverage. (UO1) M0-24. As mentioned surface functionalization is a strategy for macrophage escape. To covalent link a do not eat me signal, such as the protein CD47[4,5], we will modify the protein with chemical reactive functional groups, such as the C-terminus poly-lysine tag. The same procedure can be applied for the functionalization of the EVs. The use of highly positive groups on the NPs surface will facilitate their coating with the negatively charged phospholipids of EVs membranes. In particular, we will isolate EVs from cancer cells [6,7] already available in our lab. (patient-derived MPM473, MPM484 and MPM487 pleural mesothelioma cells [8] and the murine AB1, AB12 and AB22 malignant mesothelioma cells [9]) following a protocol based on successive ultracentrifugation cycles from cell culture supernatants. The EVs will be then treated to isolate only their bilipid membranes and associated proteins following a recently modified protocol (patent under filing). The zeta potential of the membranes is known to be negative due to the presence of phospholipids and, for the cancer EVs, the large amounts of sialic acids. Therefore, the electrostatic interaction with the positively charged nanomaterials will allow to entrap NPs inside the exosome membrane, as schematized in figure 5.5. Only 80 to 100 nm EVs will be employed to assure optimal correlation between size of the particles and membrane native curvature of the membranes. EVs will be characterized for their microviscosity (polarization fluorescence), size (DLS), surface charge (zeta potential), morphology (cryo-TEM). NP-EV colocalization will be analysed by high-resolution confocal microscopy using different fluorescent labels for the nanoparticles (e.g. cyanine 5) and the lipidic membrane (e.g. DIO) and by high resolution cryo-TEM. In addition proteomics on EVs membrane from cancer cells and from healthy cells will be performed to establish the proteins that could lead the targeting behavior. Such information will be used for task 2.4.

Experimental design aim 2

Task 2.1 In vitro and ex vivo characterization of the new nanoformulation. UO1 M1-12. The in vitro drug release from the new nanoformulation will be evaluated by dialysis. Briefly, a small volume of the final preparation will be charged in a membrane cassette and dialyzed against PBS containing albumin. Aliquots of the NPs solution will be withdrawn at different time points and drug content analyzed. In vitro cell lines and an organ on chip platform (MIVO®), connecting independent chambers through a fluidic system, will be used to verify the specific homing of the formulations in the neoplastic cells, and the drug efficacy.
Task 2.2 In vivo pharmacokinetics. UO1 M3-24. The pharmacokinetics of targeted drug-loaded NPs will be compared to that of untargeted drug-loaded NPs and with the free drug. MM bearing mice will be treated i.v. with drug-equivalent doses of the different formulations and blood samples collected, under isoflurane anesthesia, from the retro-orbital plexus, at different time points. Mice will be sacrificed by cervical dislocation and tumors and healthy tissues removed and frozen in dry-ice. To obtain plasma, blood samples will be centrifuged at 4000rpm for 10min at 4°C. All the collected samples will be stored at -20°C until analysis.
Task 2.3 Antitumor activity. UO1, M6-24. MM patient-derived xenografts (PDX) will be used to evaluate the efficacy of the most promising NPs in vivo [8]. Each PDX, reproducing the main biological features of clinical tumors, behaves as a single patient hence, a panel of PDXs enables comparison of the pharmacological responses in an experimental context that somewhat mimics the patient population. These models enable to study the specificity of exosome-guided homing within tumors of the same histotype, but with different genomic background (i.e. from different patients). Tumor fragments will be engrafted subcutaneously in athymic nude mice. When tumor volume reaches about 200 mg, treatment starts. The efficacy of the drug loaded NPs will be compared with equivalent dose of free drug and empty NPs. Mouse body weight and clinical signs of toxicity will be monitored to verify the treatment tolerability. Syngeneic peritoneal MM models, growing orthotopically and able to reproduce the clinical macrophage-reach tumor microenvironment, also available [10], will be exploited to investigate the efficacy of combinations designed to target not only the neoplastic cells but also macrophages. As described above NPs will be engineered to target macrophages and induce their repolarization from the immunosuppressive M2 phenotype to the immunostimulating M1 phenotype. 5-7 days after tumor cells inoculum, mice will be randomized to receive one or both treatments to assess their efficacy and tolerability and monitored for the onset of clinical signs, pain and distress, and euthanized when they reach a human end point.
Task 2.4: Specific Peptides Selection. UO3, M0-24. To identify markers of tumor cells, from tumor cell EVs, small peptides using Phage Display biotechnology (PDb) will be selected [11]. PDb starts from a library of M13 phages consists of about 2700 copies of its major coat proteins pVIII. In the UO3 library, 50% of the proteins in pVIII can be engineered to display selective and specific target-binding peptides [12]. The library contains more than 10E12 different peptides on the PVIII moiety and a selection of specific peptides (SPs) with high affinity, against the target tumor, is achieved through a biopanning process (BP) [13,14]. After a first selection, the library is preincubated with healthy cells/exosomes to reduce binders to common cell/exosomes surface antigens. The depleted library is then further incubated with MM cells or MM EVs to select the specific phage clones by PB. These will be tested by ELISA using anti-M13 antibody to confirm the selectivity of the phages. The phage clones will be sequenced to identify the sequence that recognize the MM cells.

Experimental design aim 3

TASK 3.1 Evaluation of drug-induced macrophage re-education. (UO3) Months 3-15. Extracellular vescicles (EV) will be labelled by a specific dye, carboxyfluoresceine diacetate succinimidyl-ester (CFSE) and macrophage generated from peripheral human blood monocytes of healthy volunteers. Briefly, CD14+ monocytes will be isolated by Magnetic Activated Cell Sorting and cultured with M-CSF for 4 day, then exposed for 24 h to CFSE-labelled EV and finally analysed by microscopy and flow cytometry. To address whether cell differentiation status and polarization might influence the efficiency of EV uptake, monocytes, M0, M1 and M2 macrophages will be generated, incubated with CFSE-labelled EV and evaluated for EV uptake.
In selected experiments, competitive EV uptake in mixed cell cultures including both macrophages and tumor cells will be carried out. To avoid unequal dilution of the fluorescent dye due to the variable ongoing proliferation of each cell type,

shorter incubation times were chosen for the direct competition experiments. Identical numbers of either macrophages or tumor cells will be mixed, incubated with CFSE-labelled EV for 1, 2 and 4 h and analysed.
To understand the impact of tumor-derived exosome-enveloped NP uptake on macrophage polarization and function in vivo, we will verify the uptake by macrophages in murine lymph nodes and targeted organs (e.g. tumor, lungs, liver, spleen and kidney) by using co-localization of fluorescently labeled exosomes and CD11b. Lymph nodes and organs will be extracted 48h following injection.
TASK 3.2 Impact of tumor-derived exosome-enveloped NP on tumor immune microenvironment (UO3) Months 6-24. To investigate the impact of tumor cell-derived exosome enveloped NP on human tumor immune infiltrate, immune cells will be purified from human tumor specimens, cultured with EV and analyzed for: i) EV uptake by myeloid cells ii) phenotype and activation of distinct subset of leukocytes iii) cytokine release and cytotoxic activity of both NK cells and macrophages towards tumor cells.
In mouse models, a comprehensive analysis of tumor immune infiltrate will be conducted by multiparametric flow cytometry. In particular, it will be assessed frequency, phenotype and functions of major leukocyte subsets, including B, T, and NK lymphocytes, monocytes, dendritic cells, macrophages in tumor microenvironment and how they differ in the presence and absence of drug administration. Particular attention will be given to different subsets of infiltrating lymphocytes expressing immune checkpoints and a dedicated panel of multiparametric flow cytometry will be employed for identifying immunophenotypic signatures associated with tertiary lymphoid structures (TLS) development and maturation.
Task 3.3 Effects of NPs on tumors (UO2) Months 6-24. Tumor tissue and healthy control samples from vital organs of 6 sets of mice (control with lipids covered nanoparticles, exosome covered nanoparticles, exosome covered nanoparticles loaded with 2 different drugs, free drugs) will be analyzed. NanoString Technologies will be performed in MPM samples. We will evaluate the gene expression profiles (GEPs) of the samples using the PanCancer IO 360 that includes genes involved in tumor/immune system. In details, the RNA will be extracted using Magcore platform. The probes and target transcripts will be hybridized overnight at 65°C for 12/16 h. The hybridized samples will be run on the NanoString nCounter preparation station and the prepared cartridge will be scanned at high scan resolution on the nCounter Digital Analyzer [15]. We will perform the differential expression analysis to evaluate the biological effects of NP delivery to define the signatures are upregulated and the key biological factors associated. Subsequently, the key biomarkers identified by the gene expression profile will be analyzed through GeoMx Digital Spatial Profiler (DSP) on tissues providing spatial assessment [16].

Picture to support preliminary data

figureLR.pdf

Hypothesis and significance

Prognosis is poor with overall survival being on the order of 9 to 17 months after diagnosis.
Malignant mesothelioma has a dismal prognosis due to local invasiveness and progression rather than systemic dissemination. The standard therapy is either a systemic administration with aggressive chemotherapeutics, for pleuric MM or cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal MM. For both cases the drug availability at the cancer cells remains limited and the drug selectivity is absent.
New formulations aimed to improve the selectivity and intratumoral distribution of the drugs are therefore unmet clinical needs.
Smyle aims to solve the problems related to reach and selectively target the tumor tissue and release on demand drugs to kill neoplastic cells and promote immunoresponse.

We will develop porous nanoparticles, NPs, (20 nm) made of breakable silica or soft hydrogels able to cross barriers, target and penetrate the tumor. We will realize such challenges by: i) using fully biodegradable, non-toxic and excretable nanoparticles already available in the consortium; ii) covering the nanocarriers with the extracellular vesicles membranes of the cancer cells to take advantage of the targeting ability of such complex lipidic layer; iii) studying the evasion of

macrophage uptake decorating the surface with a do not eat me signals, in the line of the results reported with CD47; iv) combining a stimulated immunoresponse using penetrating macrophage particles with the drug delivery nanocarriers. The ability to cross barriers and selectively penetrate in the tumoral tissue, the drug efficacy using the NP formulation, will be investigated and compared with the free drugs. In addition, with the expertise of the consortium, the changes in morphologies, gene response and the possibility to trigger or to evade the immunosystems will be studied in details. Finally as a more visionary outcome, the use of phage technology will allow the identification of bioprobes that can be employed as a diagnostic tool (markers for MM) or as recognition units for the cancer cells. Such a discovery permits the construction of artificial exosome-like membranes able to target the desired cells.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

All the nanomaterials will be prepared in large batches so that each one will be used for all the experiments. They have been already tested for toxicity in vitro and in vivo and each new batch will be also tested in vitro before going in vivo. Specific analytical methods will be used to quantify drug concentrations in biological matrices. Calibration curve based on the absorbance/emission characteristics of the drugs used to convert the instrument signals into drug concentrations. HPLC will confirm the concentration. The concentration- time data will be used to calculate the main pharmacokinetics parameters by the software Phoenix 64 (Certara).
For subcutaneous tumor, the growing masses are measured with the aid of a Vernier caliper, and the tumor weights (1mm3 =1mg) were calculated by the formula: length x (width)2/2. In vivo the biodistribution of the nanoparticles/drugs will be calculated using ICP-mass and in particular for the nanomaterials using the Si amount.
For intraperitoneal tumor, mice will be monitored until the achievement of an ethical end point. The day of sacrifice will be used to build Kaplan-Meier survival curves. Fresh tissue specimens obtained by Humanitas (subcontractor) will be split in two parts, one will be cryopreserved or FFPE, depending on conditions. The remaining part will be mechanically and enzymatically processed, then lymphocytes or myeloid cells isolated by densitygradient separations, and finally cryopreserved in liquid nitrogen for further experiments.
For immunophenotyping of freshly-isolated human lymphocytes/myeloid cells, flow cytometry analysis will be performed using multiparametric panels of mAbs able to dissect NK,B, T cells and myeloid cells. Different combinations of the followng markers will be employed to distinguish different populations of leukocytes: NKp46, NKp80; CD56; CD3; CD4,CD8, T-bet; Eomes;RORgt; GATA3; Foxp3; NKp44. DCs will be identified as CD11c+BDCA1/3+ cells, macrophages (MO) as CD14+CD68+, M1 macrophages as CD80+, CD86+,CD32+, CD64+ and M2 macrophages as CD163+ CD206+. We will also look for TLS-associated cell populations assessing CD19, AID, CXCR5, PD1, CD21, CD32; HLA-DR and CXCL13 production. Cell cytokine/chemokine production on freshly-isolated human immune cells will be measured by intracellular staining and flow cytometry or, alternatively, by ELISA and/or Luminex platforms. - The lymphoid-tissue inducing assay will be performed as previously reported by employing bone marrow-derived MSCs in the presence or absence of blocking TNFRII- and LTbR-Fc-soluble molecules.

Statistic plan

Pharmacokinetic studies: sample size will be determined to detect a difference of ± 20% between the tissue concentrations of the free drug and targeted and untargeted nanoparticles with a power greater than 80%. Indicatively 4 mice will be used for each time point.
Antitumor efficacy studies: Sample size will be determined before each in vivo efficacy experiment assuring the control of type I and II statistical errors and to detect a minimum biological significant effect size (at least 50% reduction of tumor growth or 50 % increase in survival). Indicatively 8 to 10 mice will be used for each treatment group. Differences in the abundance of target leukocytic populations within experimental groups will be calculated using a one-way ANOVA test, with a study power of 0.8 and significance level of 0.05.

Statistical analysis

Pharmacokinetic data will be analyzed using a two-way ANOVA model. Treatment and sampling time will be considered model's fixed effects. For tumor growth curves linear mixed effects regression models will be used to perform statistical modeling of tumor growth data. Data transformation (e.g. log scale) will be considered in order to fit the mean model. For each mixed model normality of residuals and homoscedasticity will be assessed graphically (Q-Q plots and histograms) and formally (Shapiro-Wilk and Levene's test). Covariance structure will be chosen using graphical tools (semivariogram plots) and information criteria (i.e. AIC e BIC). If normality of residuals is not reached, a Wilcoxon Rank-Sum test stratified by time intervals will be applied on the partial tumor growth rates defined at each time interval as [log(TWti+1)-log (TWti)]/ (ti+1-ti), where TWti+1 and TWti are tumor weights measured at time ti+1 and time ti, respectively. Survival data will be analyzed using a nonparametric statistic (i.e. median survival) and test (Wilcoxon Rank-Sum test). Statistical analysis will be performed using SAS Studio 3.8.
Depending on data, a paired T test, a Mann-Whitney U test and ANOVA test will be applied to evaluate statistical significance. Multicolor flow cytometry data will be analyzed by FlowJo software (v10). Given the inherent complexity of data, an unsupervised analysis approach, such as combining PCA visualization (tSNE, UMAP) and automatic clustering techniques (Phenograph, FlowSOM algorithms) will be employed.
The association between the effect of NP selected with the biomarkers selected through molecular analysis performed by NanoString Technologies will be conducted using the X2 and T Student test. The Pearson X2 test will be used to determine whether a relationship exists between the variables included in the study. The level of significance will be defined as $P<0.05$. All the statistical analyses will be carried out using the Statistical Package for Social Science 8.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Timing of analysis data

Task 1.1. Silica based hybrid materials. The synthesis and characterization of each nanomaterial requires 10 days. The full characterization requires about 1 week. The nanoparticles will be produced during the entire duration of the project, 24 months.
Task 1.2: Drug loading of the nanoparticles, assessment of the concentration and optimization of the different drugs. Timing: about 2-3 months.
Task 1.3. Surface functionalization for macrophage uptake and exosome-membrane coverage. The EVs extraction, purification, and membrane separation, NPs surface functionalization and coating with the EV membrane. Timing: about 1 month.
Task 2.1 In vitro and ex vivo characterization of the new nanoformulations. Timing: three months
Task 2.2 In vivo pharmacokinetic studies. Timing: 2 months for each xenograft model and 1 months for each syngeneic model.
Task 2.3 Antitumor activity studies. Timing: 3 to 4 months for each xenograft model and 2 to 3 months for each syngeneic model.
Task 2.4 Specific Peptides Selection using phage technology. Timing 18-24 months.
Task 3.1 Evaluation of drug-induced macrophage re-education. Timing: 12 months.
Task 3.2 Impact of tumor-derived exosome-enveloped NP on tumor immune microenvironment. Timing 18 months
Task 3.3 Collection of formalin-fixed, paraffin embedded tissues (FFPE) and fresh frozen tissues (FF), timing: 1-2 months from tumor inoculum. Gene expression profiles (GEPs) of the samples using the PanCancer IO 360: Timing: from 1 to 3 months. GeoMx Digital Spatial Profiler (DSP): Timing: from 12 to 18 months.

5.6 Expected outcomes

The understanding of the targeting properties of the EVs will allow the engineering of nanomaterials able to target tissues and tumors very selectively and to accumulate for a therapeutic efficacy. The use of only the targeting membrane is a great advantage since the filling can be designed in order to contain any drug or biological active to be transported and release

where desired. We aim to the understanding of the targeting moieties since this finding will allow the creation of fully artificial formulation that will avoid the big limitation of exosomes: their production and their immunogenicity. Indeed, local delivery of chemotherapeutic drugs, developed to minimize systemic toxicity, is often accompanied by cancer-associated immunogenic cell death (ICD) and its promotive effect on the antitumor immune response. We expect to find a functional and active immune system upon drug administration. In addition the comprehension of the targeting proteins is the key to realize diagnostics tools based on the engineering of phages with the appropriate peptides and the identification of important markers to be used for biopsy and therapy.
Finally, to the best of our knowledges, this is the first study that analyze the effect of NP related to PanCancer IO 360 which includes 48 signatures measuring: i. tumor immunogenicity and tumor escape from immune surveillance; ii. microenvironment including stromal factors and inhibitory metabolism pathways; iii. immune response including inhibitory immune signaling, anti-tumor immune activity, and immune cell abundance signatures. Moreover, the key biomarkers selected by PanCancer IO 360 will be analyzed in the morphological and spatial context by the Digital Spatial Profiler (DSP). The DSP approach providing spatial assessment of numerous biomarkers on tissues ensuring the maintenance of morphology providing deep insight of the effect of NP related with the tumor immunology and the tissue heterogeneity. The DPS approach allows the study of a higher number of biomarkers compared with other techniques such as multiplex immunofluorescence (mIF).
In conclusion the expected outcomes can be summarized as:
- Understanding if the membranes of cancer EVs are able to target cancer cells and identify the key proteins of the targeting.
- We expect that such targeting delivery have an effect on the active immune system and in particular, immunological changes such as i) large infiltration of leukocytes ii) the activation of anti-tumor DCs/macrophages, NK and T cells iii) and the induction of intratumoral tertiary lymphoid-like structures (TLSs) might promote a substantial modification in TME to enhance an effective local and systemic anticancer immunity.
- Being the first study that analyze the effect of NP related to PanCancer IO 360 we expect to be able to identify key biomarkers.
- The DSP approach, providing spatial assessment, results in a deep insight of the effect of NP related with the tumor immunology and the tissue heterogeneity.
- Identify phage clones that express on PVIII moiety specific peptides recognizing MM cells or exosomes extracted from MM cells
- Understanding which specific peptides sequences recognize MM cells or exosomes extracted from MM cells
- Prototype of a diagnostic assay for MM cells or exosomes (derived from MM cells) identification
- As a visionary and exciting goal we expect to be able to develop a fully artificial formulation to target cancer cells.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The following risk and mitigation solutions have been identified for the project:
1. Difficulties to construct the hybrid exosome/nanomaterials. Risk low since there are several preliminary data and expertise in UO1.
2. The selectivity of the exosomes towards cancer cells is not clearly shown in vivo. Risk medium since many reports have indicated homing behavior of the exosomes and most of the failure are related to the purification of the exosomes.
3. Viability of cells isolated from tumor tissues and co-cultured according to the described experimental settings. Indeed, both myeloid lineage-related cells and tumor cells will shortly survive in vitro. Risk medium since UO3 has acquired a long experience in managing cultures of cells obtained from human tissue processing. Mitigation measures: samples will be processed depending on the intended purpose (i.e. Suspension cells will be frozen in appropriate medium to preserve viability), and most experiments will be performed in short term cultures, i.e. in an interval of time allowing the survival of most cells (i.e. within 24 h).
4. Difficulties to identify suitable peptides able to recognize the proteins. Risk medium. There is a huge library of peptides

available in UO3 and eventually new one can be design and synthesized in UO1.

5.8 Significance and Innovation

Smyle aims to find an effective cure for the very aggressive Malignant Mesothelioma (MM), overcoming low drug penetration and lack of targeting in the tumor. The innovations are:
1. Use EVs membranes, extracted by the MM cancer cells, to perform cell targeting and cargo transfer to the recipient cancer cell.
2. Characterize and identify signatures and proteins for the targeting and develop, through a phage technology the peptides that can recognize such proteins, identifying tumor markers.
3. The analysis of the effect of NPs, related to the microenvironment evaluating gene profiling expression and the spatial assessment of the expression of the biomarkers, could revolutionize the treatment of MM.
4. Reprogramming macrophages in order to combine immunotherapy and chemotherapy will efficiently inhibit cancer progression
5. Understanding targeting allows the future production of an artificial proteins/lipids formulation that can replace and eliminate the problems with EVs.

5.9 Bibliography

1 Maggini, et al., Nanoscale, 2016, doi: 10.1039/c5nr09112h.
2 Picchetti, et al., J Am Chem Soc, 2021, doi: 10.1021/jacs.1c00444.
3 Prasetyanto, et al., Angew Chem, 2016, doi: 10.1002/anie.201508288.
4 Rodriguez, et al., Science, 2013, doi: 10.1126/science.1229568.
5 Tang et al., ACS Nano, 2019, doi: 10.1021/acsnano.9b05679.
6 Zhou et al., J Extracell Vesicles, 2022, doi: 10.1002/jev2.12198.
7 Kamerkar et al., Nature, 2017, doi: 10.1038/nature22341.
8 Vázquez et al., Int J Cancer, 2017, doi: 10.1002/ijc.30412.
9 Davis, et al., Int J Cancer, 1992, doi: 10.1002/ijc.2910520609.
10 Mezzapelle et al., Sci Rep, 2016, doi: 10.1038/srep22850.
11 Hust et al., Methods in Molecular Biology, 2018. doi: 10.1007/978-1-4939-7447-4.
12 Hussain et al., Nat Biomed Eng, 2018, doi: 10.1038/s41551-017-0187-5.
13 De Plano et al., Appl. Phys. A, 2018, doi: 10.1007/s00339-018-1637-y.
14 Saw et al., Protein Cell, 2019, doi: 10.1007/s13238-019-0639-7.
15 Hernandez et al., Frontiers in Oncology, 2022, doi:10.3389/fonc.2022.890410
16 He et al., Nat Biotechnol, 2022, doi: 10.1038/s41587-022-01483-z.
17 Yim et al., Nat Commun, 2016, doi: 10.1038/ncomms12277.
18 Moradi-Chaleshtori, et al., Life Sci, 2021, doi: 10.1016/j.lfs.2021.119800.
19 Moradi-Chaleshtori, et al., Cancer Immunol Immunother, 2021, doi: 10.1007/s00262-020-02762-x.
20 Shao et al., Carcinogenesis, 2018, doi: 10.1093/carcin/bgy115.
21 Wang et al., Drug Deliv, 2022, doi: 10.1080/10717544.2022.2044937.
22 Morishita, et al., Biomaterials, 2016, doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.09.031.
23 An et al., Mol Cancer Ther, 2008, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2132.
24 Patel et al., Lung Cancer, 2016, doi: 10.2147/LCTT.S83338.
25 Nelson et al.,Eur J Cardiothorac Surg, 2018, doi: 10.1093/ejcts/ezx427.
26 Vogelzang et al., J Clin Oncol, 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.11.136.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

The timeline of the project is summarized in the Gantt chart.
Several deliverables and milestones have been identified to monitor the project progession.
In particular the deliverables that will be reached during the project and their timelines are:
1. Report on the synthesis and characterization of nanoparticles and their coverage with EVs membranes, Month 6, connected to milestone 1.
2. Protocol on the in vivo quantification of the selectivity of the targeting and on the drug delivery, Month 12 linked to milestone 3.
3. Report on the macrophage rieducation and particles escape or uptake depending of the surface functionalization, Month 18, linked to milestone 5.
4. Report on the methodology to identify of possible markers using phage technology, Month 22, linked to milestone 8.

Milestones 12 month

M1: Selection of the 3 best nanomaterials for in vitro and in vivo studies at month 6.
M2: Evaluation of the selectivity of the uptake by cancer cells and biodistribution of the EVs hybrid materials in vivo.
M3: Initial evaluation of drug efficacy on tumor growth and evidences of the induced macrophage reprogramming
M4: Frequencies of tumor infiltrating leukocytes and TLS-Immune Cell Population

Milestones 24 month

M5: Immunohistochemical and transcriptional analysis of TLS
M6: Pharmacokinetics and efficacy studies of combinatorial strategies targeting simultaneously neoplastic cells and tumor inflammatory microenvironment.
M7: Impact of tumor-derived exosomes-NPs, on tumor immune microenvironment from human samples.
M8: Specific Peptides sequency for MM cells or exosomes extracted from MM cells. Validation of the targeting with cancer cells in biofluids.

Gantt chart

Gantt for Smyle.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

UO1. The Mario Negri has chemical and biological lab., and an animal facility housing only SPF rodents in individually ventilated cages. Non-invasive imaging (Optical Imaging, Magnetic Resonance) is available. The Materials for Health Unit, has equipment for preparation and characterization of nanomaterials (ultracentrifuges, DLS, zeta potential, AT-IR, UV-vis spectrometer, time resolved spectrofluorimeter, nitrogen adsorption, Smal Angle X-ray Scattering, TGA, TEM, and an agreement with a cryo-TEM facility). The Cancer Pharmacology lab. has Arc HPLC TUV FLR and API 4000 triple quadrupole mass spectrometer for drug assay. Tissue culture (laminar flow cabinets, incubators, Multisizer 3 Coulter Counter and microscopes), flow cytometry (CytoFLEX LX and Gallios) and proteomics facilities are available.
UO2. The molecular biology lab., Pathology Unit of the Vanvitelli, has: instrument to include the Formalin-Fixed Paraffin-Embedded samples, microtome, stainers, automated immunohistochemistry equipment and molecular biology equipment (MagCore Automated Extraction Instrument to extract RNA from the FFPE and Nanostring Technologies to do gene expression profile and digital spatial profiler).
UO3. The Immunology and Biotherapy Lab., Human Pathology Dept. of Messina University has cell culture and storage equipment, flow cytometers (FacsCantoII, FacsAriaIII cell sorter, Becton-Dickinson FACS and Symphony A5 flow cytometer with 5 lasers), a multispectral imaging flow cytometry (Image Stream, Amnis), molecular biology equipment (digital real-time PCR to quantify low amounts of nucleic acids).

The Phage-lab has biological and chemical hoods, incubators, autoclave, ovens, spotter array, glove box, scanner array, Confocal Microscopy, Raman spectrometer, Real time PCR machine, Agilent bioanalyzer electrophoresis.

Subcontract

The subcontractor will provide human tumor biopsies to confirm the data obtained in animal models. It will identify individuals diagnosed with MM who are undergoing surgery. The aim of our study is to gain deeper insights into the underlying mechanisms of this aggressive cancer and develop novel treatment approaches. The rarity of the disease and the major surgery needed involve collaborating with a highly specialized oncology centre, such as the Dept. of Surgery of Humanitas Research Hospital (Rozzano) with which a cooperation is already on going, allowing a rapid tissue processing and delivery to the UOs. We plan to obtain 10 biopsies starting from month 6.

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

The young researchers to be hired will be partially located in the UO1 (3 of them) and some (2) in UO3. The needed expertise for the project are mainly related in the synthesis of small nanogels that can be used for the aim 1 since we wish to compare soft and hard materials possessing different porosity and viscosity. A more bio-oriented post-doc must be hired for the exosome extraction and lipidic formulation in order to complement the activity of the UO1 in the synthesis of hybrid NPs. Also in UO1 is needed a person able to work in the animal house and that can perform the in vivo work competently and prepare the necessary tissues for the UO2 and U03.
In this respect UO3 will also hire a young scientist to perform some of the macrophage experiments and another one for the phage technology. All these expertise nicely complement and enrich the scientific knowledge of the different groups.

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

What is already know about this topic?

The development of more effective and precise approaches for prevention and treatment (doi: 10.1038/s41591-022-01717-2), targeted therapies and immunotherapies, have significantly improved outcomes, even in clinical contexts, such as metastatic melanoma or lung cancer (doi: 10.1056/NEJMoa1412690; doi: 10.1056/NEJMoa1606774). MM is still characterized by poor prognosis (doi: 10.3389/fonc.2022.886430) and Italy is one of the most affected countries, confirming the need for interventions aimed to prevent and treat MM (doi:10.3390/ijerph181910012). Recently has been shown that high drug loading using nanoparticles improves the efficacy of MM therapy (doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121534), and that extracellular vesicle (EV)-based drug delivery systems are able to enhance anti-tumor immune responses (doi: 10.1002/adma.202201054) and target desired cells. In addition exosomes in the pleural effusion may be used as diagnostic markers(doi: 10.3390/biom11111606).

Details on what is already know about this topic

Targeting, chemio-and immunotherapy are the keys for fight cancer. For TAM repolarization, EVs derived from murine H22 hepatoma cell line induce M1 like macrophages polarization, which inhibits the hepatocellular carcinoma growth in mice [17]. Other reports [18,19] demonstrated that the treatment with tumor EVs induces in macrophages the upregulation of M1 specific marker, downregulation of M2 specific markers, greater ability of phagocytosis and a concomitant inhibition of tumor growth. In colorectal cancer (CRC), it has been observed that EV derived from CRC cells induce in Küpffer cells a polarization toward a proinflammatory program [20]. Along with reprogramming macrophages, tumor-derived exosomes are able to activate effector T cells, revert the immunosuppressive microenvironment and elicit strong in vivo antitumor effects [21,22]. Recently a phage, the PIII portion of M13 phage was used to express a phage-antibody for targeting MM associated cell surface antigens [23].

What this reasearch adds?

Smyle is highly multidisciplinary and combine expertise in material science, biology, immunology, pathology, oncology, pharmacology, diagnostics in a challenging approach to fight mesothelioma cancer. The units are uniquely positioned to

address the challenges involved and, jointly, are able to face problems that could not be addressed individually or even by any two of the same groups working together. During the last two decades we faced the limitations of drug delivery, selectivity and ability to cross barriers, in cancer medicine.
Smyle will realize a powerful approach capable of challenging the limitations of cancer (nano)medicine and proposes solutions, that will be measured and validated in vitro and in vivo that represent a real breakthrough in cancer treatment. Finally the innovative approach towards targeting and the development of exosome-like membranes able to recognize and target MM cancer cells will pave new frontiers for tailor made therapies not only for rare tumors.

Details on what this reasearch adds

This research on new therapeutic strategies for MM can have far-reaching implications for public health by improving outcomes, raising awareness, and influencing policies. In clinical practice, it can guide treatment decisions, promote personalized medicine, and foster multidisciplinary collaboration.
The discover of the targeting signatures using EVs strategies lead to the identification of tumor markers, allowing the early diagnosis of the the tumor and an efficient therapeutic development. Such findings will eventually allow the development of fully biomimetic formulations for the transport and release of drugs or biological molecules. Tuning of TME, including TAM re-education, could efficiently inhibit cancer progression. The analysis of the effect of NP related to the microenvironment and the spatial assessment of the expression of the biomarkers represents an approach that could revolutionize the treatment.

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

Therapy using biomimetic nanoparticles, together with the study of the inflammatory microenvironment could open up a therapeutic window for MM. The use of these nanoparticles as an alternative vehicle, would result in a series of beneficial effects, starting with the increased bioavailability of the drug at the tumor site when administered by inhalation, or intraperitoneal route. This could lead to a reduction in the effective dose of the drug with a decrease in its side effects, and a lower rate of patient hospitalization, resulting in increased survival and improved quality of life. Moreover, it would also be conceivable to use this system for other diseases. The impact of these therapeutic improvements would be very significant on the budget of the National Health System. Moreover the new diagnostic tools arising from this project could allow an early detection of the malignant transformation of mesothelial cell possibly leading to curative intervention.

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

Malignant mesothelioma is an incurable cancer of the mesothelial lining, causally associated with asbestos exposure. The incidence and mortality of MPM is rising, primarily in developing countries, in which the incidence peak is predicted within 2025 [24]. Thus, health and economic burden correlated to this disease is expected to increase. Trimodality options of surgery, chemotherapy and radiotherapy have failed to increase median overall survival beyond 18 months [25,26]. Patients response to treatments is related to the ability of the therapies to selectively reach the target tissue without affecting healthy sites. Biomimetic-based nanomedicine acting as a selective bullet, represents a highly specific and effective delivery system that may increase the biodistribution of drugs on the tumor site reducing at the same time systemic toxicity and side effects. This could lead to an increased survival of patients, improved quality of life and reduced rate of hospitalization.

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	462.000,00	0,00	462.000,00	46,20
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	301.000,00	0,00	301.000,00	30,10
3c Model Costs	75.800,00	0,00	75.800,00	7,58
4 Subcontracts *	40.000,00	0,00	40.000,00	4,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	6.000,00	0,00	6.000,00	0,60
7 Travels	17.000,00	0,00	17.000,00	1,70
8 Publication Costs	22.000,00	0,00	22.000,00	2,20
9 Dissemination	15.000,00	0,00	15.000,00	1,50
10 Overheads *	61.200,00	0,00	61.200,00	6,12
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	1.000.000,00	0,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

none

Budget Justification

1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	Three post-hoc salary for two years (UO1), fixed-term contracts for 2 Under 40 researchers (UO2) , 1 young and 1 senior researcher for two years (UO3)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none

3b Supplies	Drugs, chemicals, plasticware. Consumable for HPLC, dialysis, cell culture, histology, NanoString and GeoMx. Kit for RNA extraction. MIVO®organ-on-a-chip. Cages and enrichments. Reagents for immunophenotyping, phage selection, TEM analysis.
3c Model Costs	Immunodeficient nude mice and immunocompetent BALB/c mice, set up of in vitro models for immune and tumor cells.
4 Subcontracts	Collection of malignant mesothelioma biopsies, sample processing and shipment to the operative units.
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	Study log, Phoenix Win Non Lin (Certara) and Analyst (Sciex)
7 Travels	Travel, living and accommodation costs related to participation to thematic conferences for project dissemination
8 Publication Costs	Costs related to fees for publication of project results on peer-reviewed journals
9 Dissemination	Costs for registration fees for participation to thematic conferences for project dissemination
10 Overheads	Institutional indirect cost and general expenses, within 7% of MoH funding
11 Coordination Costs	none

Proposed total budget UO1 Institution: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (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	210.000,00	0,00	210.000,00	41,58
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	155.000,00	0,00	155.000,00	30,69
3c Model Costs	35.800,00	0,00	35.800,00	7,09
4 Subcontracts	40.000,00	0,00	40.000,00	7,92
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	6.000,00	0,00	6.000,00	1,19
7 Travels	9.000,00	0,00	9.000,00	1,78
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	1,98
9 Dissemination	7.000,00	0,00	7.000,00	1,39
10 Overheads	32.200,00	0,00	32.200,00	6,38
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	505.000,00	0,00	505.000,00	100,00

Budget Justification

1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	Three post-doc salary for two years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Drugs, chemicals and plasticware. Consumable for HPLC and cell culture (columns, vials, solide phase cartridge, homogenizer tubes, media, serum, antibiotics...). MIVO® organ-on-a-chip. IVC cages and enrichment. Dialysis cassettes. HR-TEM and cryo-TEM.
3c Model Costs	Immunodeficient nude mice and immunocompetent BALB/c mice.
4 Subcontracts	Collection of malignant mesothelioma biopsies, sample processing and shipment to the operative units.
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	Study log, Phoenix Win Non Lin, Analyst (Sciex)
7 Travels	Travel, living and accommodation costs related to participation to thematic conferences for project dissemination
8 Publication Costs	Costs related to fees for publication of project results on peer-reviewed journals
9 Dissemination	Costs for registration fees for participation to thematic conferences for project dissemination
10 Overheads	Institutional indirect cost and general expenses, within 7% of MoH funding
11 Coordination Costs	none

Proposed total budget UO2 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli" (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	150.000,00	0,00	150.000,00	56,60
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	86.000,00	0,00	86.000,00	32,45
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	1,51
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,26
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	1,51
10 Overheads	15.000,00	0,00	15.000,00	5,66
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	265.000,00	0,00	265.000,00	100,00

Budget Justification

1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	fixed-term contracts for 2 Under 40 researchers
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Consumables for management of formalin-fixed paraffin-embedded and fresh frozen samples. Plasticware and consumables for RNA extraction and quantification, expression profile analyses through NanoString and GeoMx panels.
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Travel, living and accommodation costs related to participation to thematic conferences for project dissemination
8 Publication Costs	Costs related to fees for publication of project results on peer-reviewed journals
9 Dissemination	Costs for registration fees for participation to thematic conferences for project dissemination
10 Overheads	Institutional indirect cost and general expenses, within 7% of MoH funding
11 Coordination Costs	none

Proposed total budget UO3 Institution: University of 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	102.000,00	0,00	102.000,00	44,35
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	60.000,00	0,00	60.000,00	26,09
3c Model Costs	40.000,00	0,00	40.000,00	17,39
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	1,74
8 Publication Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	2,61
9 Dissemination	4.000,00	0,00	4.000,00	1,74
10 Overheads	14.000,00	0,00	14.000,00	6,09
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	230.000,00	0,00	230.000,00	100,00

Budget Justification	
1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	Budget to hire 1 young researcher for the activity related to the immunology and 1 senior researcher for the phage display selection.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Budget for standard biological and chemical reagents for ex-vivo immunophenotyping tests, functional assay and phage selection (multipanel antibodies for immunofluorescences, multiplex ELISA, cell culture, real time PCR¿) reagents, cell culture
3c Model Costs	Budget for set up in vitro models for both immune and tumor cells
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	Travel, living and accommodation costs related to participation to thematic conferences for project dissemination
8 Publication Costs	Costs related to fees for publication of project results on peer-reviewed journals
9 Dissemination	Costs for registration fees for participation to thematic conferences for project dissemination
10 Overheads	Institutional indirect cost and general expenses, within 7% of MoH funding
11 Coordination Costs	none

Principal Investigator Data

Cognome: De Cola
Nome: Luisa
Genere: F
Codice fiscale: DCLLSU60L55F158S
Documento: Carta d'identità, Numero: CA63519IR
Data di nascita: 15/07/1960
Luogo di nascita: Messina
Provincia di nascita: ME
Indirizzo lavorativo: Via Mario Negri 2
Città: Milano
CAP: 20156
Provincia: MI
Email: luisa.decola@marionegri.it
Altra email: luisa.decola@marionegri.it
Telefono: +393496106402
Qualifica: Capo Unità
Struttura: null
Istituzione: null
Datore/ente di lavoro? Yes
Datore/ente di lavoro SSN? No
Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università degli Studi di Milano
Nome istituzione SSN: Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri, IRCCS
Tipo contratto: Professore Ordinario distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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

Project Code: PNRR-TR1-2023-12378316	**Call section:** Tumori Rari
Applicant Institution: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	**Applicant/PI Coordinator:** De Cola Luisa

Project validation result

Message: Success

Gantt Chart for the project

AIMS and TASKS	Months																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
AIM 1: Synthesis and charact nanoformulations																								
Task 1.1 Silica based hybrid materials						★																		
Task 1.2: Drug loading						★																		
Task 1.3. Surface funct macrophage uptake&exosome-membrane coverage																								★
AIM 2: Evaluation of the nanoparticles targeting ability towards cancer cells in vitro and in vivo																								
Task 2.1 In vitro and ex vivo characterization of the new nanoformulation												★												
Task 2.2 In vivo pharmacokinetic studies												★												★
Task 2.3 Antitumor activity studies												★												
Task 2.4 Specific Peptides Selection and Testing																								★
AIM 3: Combining drug release and immunoresponse activation																								
Task 3.1 Evaluation of drug-induced macrophage re-education												★												
Task 3.2 Impact of tumor-derived exosomes-NPs on tumor immune microenv.																								★
Task 3.3 Characterization effect NPs on microenvironment																								★

★ = Milestone