

**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 Superiore di sanità** e il Principal Investigator della ricerca **FRANCESCA MARANGHI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR **PNRR-MCNT2-2023-12377662**, dal titolo **“A combined approach to evaluate the effects of Mediterranean plant bioactive compounds on Endometriosis-like lesions induced by phthalates: future prospects for their therapeutic applications to improve and complement the traditional cares.”** 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 Superiore di sanità** del progetto, rappresentato dal Dott. **Rocco Domenico Alfonso Bellantone** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **80211730587** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **FRANCESCA MARANGHI** (codice fiscale **MRNFNC64E64H501P**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT2-2023-12377662** dal titolo "*A combined approach to evaluate the effects of Mediterranean plant bioactive compounds on Endometriosis-like lesions induced by phthalates: future prospects for their therapeutic applications to improve and complement the traditional cares.*"

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 Superiore di sanità** codice fiscale **80211730587**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **FRANCESCA MARANGHI**, codice fiscale **MRNFNC64E64H501P**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT2-2023-12377662** dal titolo **“A combined approach to evaluate the effects of Mediterranean plant bioactive compounds on Endometriosis-like lesions induced by phthalates: future prospects for their therapeutic applications to improve and complement the traditional cares.”**, nell’ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente Convenzione definisce, tra l’altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato, parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dal presente avviso pubblico.

Art. 4 Termini di attuazione del progetto, durata e importo della Convenzione

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L’attività di ricerca, da svolgersi nell’arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 31 agosto 2024, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell’inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall’invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto-beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l’avvio del progetto:
 - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell’Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell’Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
 - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto attuatore-beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l’intero periodo relativo all’attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall’interessato;
 - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l’autorizzazione di cui all’articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
 - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Ex DGRIC che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
 - g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l’importo ammesso a finanziamento è pari a **€1.000.000,00 (un**

milione/00) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare 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 anticiclaggio ("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) 2021/241;
- 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno", riconducibile alla misura oggetto del presente avviso pubblico, tenuto conto che, ai sensi dell'art. 3, comma 3, del Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza "la comunicazione di informazioni per l'aggiornamento degli indicatori comuni ha luogo ogni anno entro il 28 febbraio e il 31 agosto. Il periodo di riferimento copre l'intero periodo di attuazione del piano, dal 1° febbraio 2020 in poi, se del caso, fino alle rispettive date limiti del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno."

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

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

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

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
 - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
 - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
 - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate;
 - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'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 corrisponderci 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 Superiore di sanità,**
Rocco Domenico Alfonso Bellantone, codice fiscale **BLLRCD53M02M018I** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **FRANCESCA MARANGHI**, codice fiscale **MRNFNC64E64H501P**



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

1 - General information

| | |
|---|--|
| Project code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Project topic: E2) Malattie croniche non trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazione in campo terapeutico |
| PI / Coordinator: MARANGHI FRANCESCA | Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' |

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

Proposal title: A combined approach to evaluate the effects of Mediterranean plant bioactive compounds on Endometriosis-like lesions induced by phthalates: future prospects for their therapeutic applications to improve and complement the traditional cares.

Duration in months: 24

MDC primary: Ostetricia e Ginecologia

MDC secondary: Ostetricia e Ginecologia

Project Classification IRG: Endocrinology, Metabolism, Nutrition and Reproductive Sciences

Project Classification SS: Integrative and Clinical Endocrinology and Reproduction - ICER

Project Keyword 1: Disorders of the female and male reproductive system: pathophysiology, mechanisms, and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS), endometriosis, hypogonadism, precocious puberty, pituitary adenomas, leiomyomas, and uterine fibroids.

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

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: Bis(2-)ethylhexyl) phthalate, fertility, reproduction, women, alternative therapy

Declarations

In case of a Synergy grant application 'Principal Investigator'(PI) means 'corresponding Principal Investigator on behalf of all Principal Investigators', and 'Host Institution' means 'corresponding Host Institution'.

| | |
|--|-------------------------------------|
| 1) The Principal Investigator declares to have the written consent of all participants on their participation and on the content of this proposal, as well as of any researcher mentioned in the proposal as participating in the project (either as other PI, team member or collaborator). | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 3) The Principal Investigator declares that all parts of this proposal comply with ethical principles (including the highest standards of research integrity — as set out, for instance, in the European Code of Conduct for Research Integrity — and including, in particular, avoiding fabrication, falsification, plagiarism or other research misconduct). | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 4) The Principal Investigator is only responsible for the correctness of the information relating to his/her own organisation. Each applicant remains responsible for the correctness of the information related to him and declared above. | <input checked="" type="checkbox"/> |

Personal data protection



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

The assessment of your grant application will involve the collection and processing of personal data (such as your name, address and CV), which will be performed pursuant to Regulation (EC) No 45/2001 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data. Unless indicated otherwise, your replies to the questions in this form and any personal data requested are required to assess your grant application in accordance with the specifications of the call for proposals and will be processed solely for that purpose. Details concerning the purposes and means of the processing of your personal data as well as information on how to exercise your rights are available in the privacy statement. Applicants may lodge a complaint about the processing of their personal data with the European Data Protection Supervisor at any time.

Abstract

This project focuses on the evaluation of the potential preventive/protective role of selected plant extracts (PEs) and/or bioactive compounds (BCs), well-known for their antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer activities, on DEHP-induced endometriosis (E) by a stepwise approach. E is a high impact, estrogen-dependent, multifactorial chronic inflammatory disease defined by the presence of extrauterine endometrial tissue, causing pelvic pain and infertility. Several concerns have been raised about the increasing exposure to food contaminants such as phthalates (PH), in particular Bis(2-)ethylhexyl phthalate (DEHP), and some evidence showed that it could be involved in the onset of E and in the propagation of the endometriotic lesions. Women with chronic pain and infertility have as only choice surgical intervention that often produces negative effects on ovarian reservoir (already affected by E). The assisted conception induces iatrogen estrogen increasing that may worsen E. Conventional therapies focus on reducing systemic levels of estrogens and on counteracting the inflammatory response, however they possess considerable side effects. There is a growing interest in the use of herbal medicine for the treatment of E, in particular polyphenolic compounds and sesquiterpenes, and various molecular mechanisms are postulated including anti-inflammatory, antioxidant, anti-proliferative and apoptotic, anti-angiogenic, anti-invasive, immunomodulatory, and estrogen modulating activities. The stepwise approach is the follow: i) raw material identification, extraction and phytochemical characterization; ii) in vitro tests to evaluate pharmacokinetics and organotropism; iii) in vitro screening on 2 human endometrial cell lines and in vivo toxicokinetic to select the PEs/BCs in comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs; iv) in vivo juvenile toxicity study to test the PE/BC activity on DEHP induced E-like lesions and v) ex vivo and in vitro studies on human E primary cells and human non-cancerous cells, to investigate the DEHP and metabolite concentration and PE/BC effects, respectively. All the studies evaluate anti-inflammatory, -oxidant, -proliferative and apoptotic, immunomodulatory, hormone-modulated endpoints/pathways. Structured questionnaires are used to evaluate dietary intake in patients. The project aims at providing data and tools to develop a new natural promising strategy to mitigate the E symptoms and to prevent and/or to protect population - including susceptible subgroups as peripubertal girls - from the onset of E, especially those related to impaired fertility. The final aim of the project is to help the Italian Sistema Sanitario Nazionale in the development of complementary sound alternative/preventive strategies and to postulate a plausibly effective dose for carrying out future clinical studies on humans.

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

Yes

2 - Participants & contacts



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Operative Units

| Institution that perform as UO | CF Institution | Department / Division / Laboratory | Role in the project | Southern Italy | SSN |
|---|----------------|---|--|----------------|-----|
| 1 - Istituto Superiore di Sanita' | 80211730587 | Center for Gender Specific Medicine | Responsible for achieving the project objectives. In vivo/in vitro/ex vivo experimental models Life style and nutritional questionnaires | | X |
| 2 - Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana | 00422420588 | Istituto Zooprofilattico | Responsible for cell-based bioassays and biochemical analyses. In vitro/ex vivo studies | | X |
| 3 - Università Messina | 80004070837 | Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali (CHIBIOFARAM) | Selection and characterization of compounds; chemical assessment; in vitro/ex vivo analysis | X | |
| 4 - A.R.N.A.S. Ospedale Civico - Palermo | 05841770828 | Centro di Riferimento Regionale per l'Endometriosi | Management of the clinical aspects | X | X |

Principal Research Collaborators

| Key Personnel Name | Operative Unit | Role in the project |
|----------------------------------|---|--|
| 1 - Tassinari Roberta | Istituto Superiore di Sanita' | UO1 Co-PI. Responsible of the in vivo studies |
| 2 - D'Archivio Massimo | Istituto Superiore di Sanita' | UO1. Responsible of developing eating habits questionnaires and of the in vitro/ex vivo activities |
| 3 - MARCOCCIA DANIELE | Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana | Leader UO2. Responsible of the in vitro/ex vivo activities |
| 4 - Trombetta Domenico | Università Messina | Leader UO3 Responsible of the pharmacological analyses |
| 5 - MAIORANA ANTONIO | A.R.N.A.S. Ospedale Civico - Palermo | Leader UO4. Responsible of the patient management and enrolment |
| 6 Under 40 - Bellenghi Maria | Istituto Superiore di Sanita' | UO1. Activity in in vitro/ex vivo studies |
| 7 Under 40 - Smeriglio Antonella | Università Messina | UO3. Responsible of the sample preparation and phytochemical characterization. Management of human tissue samples. and preparation of primary cell lines |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Key Personnel Name | Co-PI | Resp. CE | Resp. Animal | Birth Date | Gender |
|----------------------------------|-------|----------|--------------|------------|--------|
| 1 - Tassinari Roberta | X | | X | 18/05/1978 | F |
| 2 - D'Archivio Massimo | | | | 06/02/1967 | M |
| 3 - MARCOCCIA DANIELE | | | | 19/11/1982 | M |
| 4 - Trombetta Domenico | | | | 19/01/1967 | M |
| 5 - MAIORANA ANTONIO | | | | 26/09/1965 | M |
| 6 Under 40 - Bellenghi Maria | | | | 11/02/1988 | F |
| 7 Under 40 - Smeriglio Antonella | | | | 18/09/1984 | 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 - Silenzi Annalisa | Istituto Superiore di Sanita' | 17/10/1991 | F | Support to development eating habits questionnaires and nutritional data analysis | Nutrition Sciences | Free nutritionist professional |
| 1 - NIERI RICCARDO | Istituto Superiore di Sanita' | 04/08/1991 | M | Support to in vivo studies | Nutrition Sciences | PhD Student |
| 2 - Monteleone Valentina | Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana | 18/05/1986 | F | Support to in vitro/ex vivo studies | Molecular and Cellular Biology | Fellow Student |
| 3 - Vilella Chiara | Università Messina | 09/08/1986 | F | Support to primary cells preparation and DEHP tissues analysis | Biology in human evolution | Free biology professional |
| 4 - Leone Maria Clara | A.R.N.A.S. Ospedale Civico - Palermo | 24/03/1990 | F | Support to patient enrolment and human samples management | Medicine and Surgery | Free clinician |

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Viale Regina Elena 299, 00161 Roma, ITALY

PEC: mege@pec.iss.it

Operative Unit Number 2:

Address: via Appia Nuova, 1411 - 00178 Roma, ITALY

PEC: izslt@legalmail.it

Operative Unit Number 3:

Address: Viale Ferdinando Stagno d'Alcontres, 31 - 98166 Messina, ITALY

PEC: dipartimento.chibiofarm@pec.unime.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Operative Unit Number 4:

Address: Piazza Nicola Leotta, 4 - 90127 PALERMO, ITALY

PEC: ospedalecivicopa@pec.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: -

PEC: -



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: MARANGHI
First Name: FRANCESCA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 24/05/1964

Place of Birth: Roma

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

Scopus Author Id:55965085100

ORCID ID:0000-0003-1736-2262

RESEARCH ID:C-6065-2015

Contact address

Current organisation name: Istituto Superiore di Sanita'

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Center for Gender Specific Medicine

Street: Viale Regina Elena 299

Postcode / Cedex: 00161

Town: Roma

Phone:+393396184001

Phone 2: 3396184001

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|--|----------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Rome "La Sapienza" | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Toxicology | 1985 | 1990 |

Personal Statement:

Dr. Francesca Maranghi is expert in the elaboration and development of experimental in vivo models to identify and characterize sex-specific effects of chemicals. She coordinates the activities of the whole project; she checks the respect of scheduled experimental procedures within the project, the adherence of the protocols to the declared activities, the communications among groups to guarantee the best performance of the UOs in the achievements of the project goals. She will be regularly in contact with the UO leaders in order to be informed on the project development also through periodic virtual meetings to discuss progresses and potential problems. She will supervise the data generation, collection, analysis and elaboration including the editing of Reports.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|------------------------------|--|--|-------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Istituto Superiore di Sanità | Center of Gender-Specific Medicine | Viale Regina Elena N. 299, 00161, Rome | Senior Researcher | 2022 | 2023 |
| Istituto Superiore di Sanità | Center for Gender-Specific Medicine | Viale Regina Elena n. 299, 00161, Roma | Researcher | 2017 | 2021 |
| Istituto Superiore di Sanità | Department of Veterinary Public Health and Food Safety | Viale Regina Elena 299, 00161, Rome | Researcher | 2006 | 2017 |
| Istituto Superiore di Sanità | Laboratory of Comparative Toxicology and Ecotoxicology | Viale Regina Elena 299, 00161, Rome | Researcher | 1996 | 2006 |
| Istituto Superiore di Sanità | Laboratory of Environmental Hygiene | Viale Regina Elena 299, 00161, Rome | Researcher | 1991 | 1995 |

Other awards and honors

Italian Expert for Reprotox. OECD - Toxicological Guideline Program (TGP)- HEALTH EFFECTS, new or revising Toxicological Guidelines.

Expert for Reprotox of the National Consultive Commission on Agrochemicals of the Italian Ministry of Health.

Good Laboratory Practices inspector from 22/05/2018 (D.lgs 50/2007)

EFSA Reserve list of scientific experts (Ref.: EFSA/E/2014/001 and EFSA/E/2017/01)

Member of Animal Welfare Body of the ISS as expert Toxicology area (Decree # 44/2022 of the ISS President)

Other CV informations

Risk assessment of chemicals by in vivo experimental models: focus on gender differences. Expert activity in National and International Commissions. involved in the organization of, or contribution to, courses and workshops for junior scientists, officers of regulatory agencies and/or operators of the public health and environmental services. EFSA contact person at ISS as art 36 in panels: Plant protection products and/or their residues, Nanotechnology, Food additives, flavourings and smoke flavouring since 2021. Administrator of the Facebook page LIFE PERSUADED project since 2018

<https://www.facebook.com/Life-Persuaded-1523886614520265/>. Editorial board member of the paper Reproductive Toxicology since 2021

| Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level | | | | | | | | |
|--|---------|---------------|-----|------|------------------------|----------|--------|-----|
| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
| Risk Assessment of Transgender People: Development of Rodent Models Mimicking Gender-Affirming Hormone Therapies and Identification of Sex-Dimorphic Liver Genes as Novel Biomarkers of Sex Transition | Article | NOT_FO UND | 12 | 2023 | 10.3390/cells12030474 | 36766819 | 0 | L |
| Toxicological comparison of mancozeb and zoxamide fungicides at environmentally relevant concentrations by an in vitro approach | Article | NOT_FO UND | 18 | 2021 | 10.3390/ijerph18168591 | 34444340 | 5 | C |
| In Vitro Assessment and Toxicological Prioritization of Pesticide Mixtures at Concentrations Derived from Real Exposure in Occupational Scenarios | Article | NOT_FO UND | 19 | 2022 | 10.3390/ijerph19095202 | 35564597 | 2 | C |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|---|---------|---------------|-----|------|--------------------------------|----------|--------|-----|
| Rodent model of gender-affirming hormone therapies as specific tool for identifying susceptibility and vulnerability of transgender people and future applications for risk assessment | Review | NOT_FO UND | 18 | 2021 | 10.3390/ijerph182312640 | 34886364 | 0 | L |
| Effects of sub-chronic oral exposure to pyrogenic synthetic amorphous silica (NM-203) in male and female Sprague-Dawley rats: focus on reproductive systems | Article | 17-24 | 105 | 2021 | 10.1016/j.reprotox.2021.08.001 | 34380069 | 4 | L |
| Toxicological assessment of oral co?exposure to bisphenol a (Bpa) and bis(2?ethylhexyl) phthalate (dehp) in juvenile rats at environmentally relevant dose levels: Evaluation of the synergic, additive or antagonistic effects | Article | NOT_FO UND | 18 | 2021 | 10.3390/ijerph18094584 | 33925988 | 11 | C |
| Amorphous silica nanoparticles induced spleen and liver toxicity after acute intravenous exposure in male and female rats | Article | 328-335 | 37 | 2021 | 10.1177/07482337211010579 | 33910434 | 6 | C |
| Metabolic, reproductive and thyroid effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) orally administered to male and female juvenile rats at dose levels derived from children biomonitoring study | Article | NOT_FO UND | 449 | 2021 | 10.1016/j.tox.2020.152653 | 33309551 | 15 | C |
| Hazard identification of pyrogenic synthetic amorphous silica (NM-203) after sub-chronic oral exposure in rat: A multitarget approach | Article | NOT_FO UND | 137 | 2020 | 10.1016/j.fct.2020.111168 | 32007467 | 7 | C |
| Juvenile toxicity rodent model to study toxicological effects of bisphenol A (BPA) at dose levels derived from Italian children biomonitoring study | Article | 387-401 | 173 | 2020 | 10.1093/toxsci/kfz226 | 31697385 | 2 | C |
| The juvenile toxicity study as a tool for a science-based risk assessment in the children population group | Review | 136-141 | 72 | 2017 | 10.1016/j.reprotox.2017.06.188 | 28684318 | 4 | L |
| Pilot study on the dietary habits and lifestyles of girls with idiopathic precocious puberty from the city of Rome: Potential impact of exposure to flame retardant polybrominated diphenyl ethers | Article | 1369-1372 | 28 | 2015 | 10.1515/jpem-2015-0116 | 26226124 | 7 | L |
| Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: Focus on reproductive and endocrine systems and spleen | Article | 654-662 | 8 | 2014 | 10.3109/17435390.2013.822114 | 23834344 | 136 | L |
| Toxicological assessment of drugs that affect the endocrine system in puberty-related disorders | Review | 1309-1316 | 9 | 2013 | 10.1517/17425255.2013.811488 | 23790205 | 4 | F |
| Reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea | Article | 261-271 | 59 | 2013 | 10.1016/j.fct.2013.05.048 | 23774258 | 20 | F |
| Dietary exposure of juvenile female mice to polyhalogenated seafood contaminants (HBCD, BDE-47, PCB-153, TCDD): Comparative assessment of effects in potential target tissues | Article | 443-449 | 56 | 2013 | 10.1016/j.fct.2013.02.056 | 23500779 | 32 | F |

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

** Autocertificated

Sent date: 07/07/2023 12.44



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanità' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

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

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** |
|---|---------|---------------|-----|------|------------------------------|-----------|--------|
| Toxicological assessment of oral co?exposure to bisphenol a (Bpa) and bis(2?ethylhexyl) phthalate (dehp) in juvenile rats at environmentally relevant dose levels: Evaluation of the synergic, additive or antagonistic effects | Article | NOT_FO UND | 18 | 2021 | 10.3390/ijerph18094584 | 33925988 | 11 |
| Metabolic, reproductive and thyroid effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) orally administered to male and female juvenile rats at dose levels derived from children biomonitoring study | Article | NOT_FO UND | 449 | 2021 | 10.1016/j.tox.2020.152653 | 33309551 | 15 |
| Genotoxicity, biodistribution and toxic effects of silver nanoparticles after in vivo acute oral administration | Article | NOT_FO UND | 18 | 2020 | 10.1016/j.impact.2020.100221 | NOT_FOUND | 14 |
| Biomonitoring of Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in Italian children and adolescents: Data from LIFE PERSUADED project | Article | NOT_FO UND | 185 | 2020 | 10.1016/j.envres.2020.109428 | 32251910 | 10 |
| Short-term oral exposure to low doses of nano-sized TiO<inf>2</inf> and potential modulatory effects on intestinal cells | Article | 63-75 | 102 | 2017 | 10.1016/j.fct.2017.01.031 | 28159593 | 46 |
| Serum levels of polybrominated diphenyl ethers in girls with premature thelarche | Article | 233-239 | 86 | 2016 | 10.1159/000444586 | 27035145 | 16 |
| Bisphenol A affects placental layers morphology and angiogenesis during early pregnancy phase in mice | Article | 1278-1291 | 35 | 2015 | 10.1002/jat.3176 | 26063408 | 57 |
| Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: Focus on reproductive and endocrine systems and spleen | Article | 654-662 | 8 | 2014 | 10.3109/17435390.2013.822114 | 23834344 | 136 |
| Reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea | Article | 261-271 | 59 | 2013 | 10.1016/j.fct.2013.05.048 | 23774258 | 20 |
| Dietary exposure of juvenile female mice to polyhalogenated seafood contaminants (HBCD, BDE-47, PCB-153, TCDD): Comparative assessment of effects in potential target tissues | Article | 443-449 | 56 | 2013 | 10.1016/j.fct.2013.02.056 | 23500779 | 32 |

** Autocertificated

| Grant | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| Min Sal | ISS | 2023-2025 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali. Title: Gender differences in the onset and progression of colon cancer: role of endogenous and exogenous estrogens. Duration in months: 24. Project code PNRR-MAD-2022-12375679. | Collaborator | 900.000,00 | https://www.salute.gov.it |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|------------------------------|---|-----------|---|----------------------|--------------|---|
| Consorzio Vini del Trentino | ISS | 2022-2025 | Follow-up in vitro-in vivo sui meccanismi alla base degli effetti tossicologici dei principi attivi e loro miscele utilizzati contro la Peronospora e l'Oidio nel disciplinare Trentino e nel disciplinare Tradizionale nell'ottica delle differenze legate al sesso: strumenti a supporto dell'informazione degli operatori del settore viticolo | Coordinator | 130.000,00 | https://vinideltrentino.com/ |
| Consorzio Vini del Trentino | ISS | 2018-2020 | Studio in vitro sui potenziali effetti tossicologici dei principi attivi e loro miscele utilizzati contro la peronospora e l'oidio nel disciplinare trentino e nel disciplinare tradizionale: strumenti per formazione ed informazione della popolazione nell'ottica delle differenze legate al sesso | Coordinator | 130.000,00 | https://vinideltrentino.com/ |
| Produttori vino del Trentino | ISS | 2011-2013 | Progetto per una viticoltura salubre e sostenibile di montagna | Coordinator | 80.000,00 | - |
| Regione Lazio | ISS | 2015-2018 | Progetto FILAS-RU-2014-1041 Lr 13/2008 - Ricerca ed innovazione responsabile delle nanotecnologie: valutazione della sicurezza ed adeguamento normativo, a supporto dello sviluppo industriale, e realizzazione di una piattaforma informativa sulle nanotecnologie finalizzata all'accesso ed alla diffusione delle conoscenze (RInnovaReNano). | Collaborator | 1.362.435,00 | https://www.regione.lazio.it/ |
| EU | ISS | 2014-2018 | LIFE+2013 ENV/IT/000482 project: "Phthalates and bisphenol A biomonitoring in Italian mother-child pairs: link between exposure and juvenile diseases" (LIFE-PERSUADED www.iss.it/lifp). | Collaborator | 877.658,00 | www.iss.it/lifp |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|-----------------------|---|-----------|--|----------------------|---------------|---|
| EU | ISS | 2013-2017 | Coordinatore WP4 Task 4.5.5 Repeated dose 90-day oral toxicity study on SAS. Collaborative project ζ A common European approach to the regulatory testing of Manufactured Nanomaterials ζ NANoREG (http://nanoreg.eu/index.php). European Union's 7th Framework Programme, under grant agreement n° 310584. 71 partners Europei ed Extraeuropei. | Coordinator | 10.000.000,00 | http://nanoreg.eu/index.php |
| EFSA | Istituto Superiore di Sanità | 2017-2018 | Management, Scientific contact point. Reopening competition for specific contract under multiple framework contracts. OC/EFSA/AMU/2014/01. lot 2 Chemical/toxicological. Call Title: Nanotechnology in agri/food/feed products. | Coordinator | 185.900,00 | https://lifp.iss.it |
| EFSA | Istituto Superiore di Sanità | 2016-2018 | GP/EFSA/BIOCOTAM/2015/02 Call title: In vivo toxicity and genotoxicity of beauvericin and enniatins EFSA. Partner: ANSES, ENEA | Coordinator | 510.857,00 | https://lifp.iss.it |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Tassinari

First Name: Roberta

Last name at birth:

Gender: F

Title: UO1 Co-PI. Responsible of the in vivo studies

Nationality: Italiana

Date of birth: 18/05/1978

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Velletri

Official H index (Scopus or Web of Science): 13.0

Scopus Author Id:24597955300j

ORCID ID:0000-0002-4121-2144

RESEARCH ID:C-6072-2015

Contact address

Current organisation name: Istituto Superiore di Sanita'

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Center for Gender Specific Medicine

Street: viale regina elena 299

Postcode / Cedex: 00161

Phone:+393471841974

Town: Roma

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--|--|--|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Università di Pavia, Italy | Specialization / Specializzazione | II LEVEL SPECIALIZING MASTER: EVALUATION AND CONTROL OF THE TOXICOLOGICAL RISK FROM ENVIRONMENTAL POLLUTION | 2006 | 2007 |
| University of Rome La Sapienza (Italy) | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Degree in Chemistry and Pharmaceutical Technology Tesis research activities on health risk assessment, concerning the elaboration of experimental models to identify and characterize the effects of endocrine active and the histopathological effects in the thyroid and adrenal gland of Sprague-Dawley rat pups exposed in utero to the pesticides. Identification of appropriate biomarkers o effect | 1998 | 2005 |

Personal Statement:

Co.PI of the project, she has a broad background in the elaboration/development of experimental in vivo models to identify/characterize sex- specific effects of chemicals. She will be responsible of ethical aspects linked to animal experiments and of all the activities related to animal studies, including experimental design, sample and data collection, statistical analysis and management in vivo models; she will participate to the management of all the phases of the project.

Sent date: 07/07/2023 12.44



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanità' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

She will be co-responsible for the review of scientific data and manuscript preparation.

Positions and honors

| Positions | | | | | |
|------------------------------|--|---|-----------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Istituto Superiore di Sanità | Center for Gender-Specific Medicine | Viale Regina Elena n.299 - cap 00161, Rome | Researcher | 2017 | 2023 |
| Istituto Superiore di Sanità | Department of Veterinary Public Health and Food Safety | Viale Regina Elena n.299 - cap 00161, Rome | Researcher | 2010 | 2017 |
| Istituto Superiore di Sanità | Department of Veterinary Public Health and Food Safety | Viale Regina Elena n. 299 - cap 00161, Rome | Research fellow | 2006 | 2010 |

Other awards and honors

Ministry of Health' WGs Member on "Hazard identification and classification of chemicals", "REACH", as expert for reproductive and developmental toxicity, Member of Task Force on 'Evaluation of Draft Decision ECHA concerning CCH and TPE', 2012

Francesco Libero Giorgino 2012 awards for best scientific work by a scientist under 35: Nanomaterials: potential risk factors for congenital malformation and reproductive effects

Other CV informations

She has a broad background on development and management of toxicology in vivo model involving the treatment with chemicals. Moreover, she has experience in the field of hazard identification of chemical endocrine disruptors providing an important contribution to the proposed project.

She is expert Focal Point EFSA for ISS in chemical contaminants, nanomaterials and pesticides (2021-to date) and in the Commission for admissibility to the Phase I clinical trial (art. 5 of DP 21/9/2001, n.439) (2022-to date)

| Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level | | | | | | | | |
|--|---------|---------------|-----|------|--------------------------------|----------|--------|-----|
| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
| Risk Assessment of Transgender People: Development of Rodent Models Mimicking Gender-Affirming Hormone Therapies and Identification of Sex-Dimorphic Liver Genes as Novel Biomarkers of Sex Transition | Article | NOT_FO UND | 12 | 2023 | 10.3390/cells12030474 | 36766819 | 0 | F |
| Rodent model of gender-affirming hormone therapies as specific tool for identifying susceptibility and vulnerability of transgender people and future applications for risk assessment | Review | NOT_FO UND | 18 | 2021 | 10.3390/ijerph182312640 | 34886364 | 0 | F |
| Effects of sub-chronic oral exposure to pyrogenic synthetic amorphous silica (NM-203) in male and female Sprague-Dawley rats: focus on reproductive systems | Article | 17-24 | 105 | 2021 | 10.1016/j.reprotox.2021.08.001 | 34380069 | 4 | F |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanità' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|---|---------|---------------|-----|------|------------------------------|----------|--------|-----|
| Amorphous silica nanoparticles induced spleen and liver toxicity after acute intravenous exposure in male and female rats | Article | 328-335 | 37 | 2021 | 10.1177/07482337211010579 | 33910434 | 6 | F |
| Toxicological assessment of oral co?exposure to bisphenol a (Bpa) and bis(2?ethylhexyl) phthalate (dehp) in juvenile rats at environmentally relevant dose levels: Evaluation of the synergic, additive or antagonistic effects | Article | NOT_FO UND | 18 | 2021 | 10.3390/ijerph18094584 | 33925988 | 11 | F |
| Metabolic, reproductive and thyroid effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) orally administered to male and female juvenile rats at dose levels derived from children biomonitoring study | Article | 152653 | 449 | 2020 | 10.1016/j.tox.2020.152653 | 33309551 | 15 | F |
| Genotoxicity, biodistribution and toxic effects of silver nanoparticles after in vivo acute oral administration | Article | 100221 | 18 | 2020 | 10.1016/j.impact.2020.100221 | - | 14 | L |
| Hazard identification of pyrogenic synthetic amorphous silica (NM-203) after sub-chronic oral exposure in rat: A multitarget approach | Article | 111168 | 137 | 2020 | 10.1016/j.fct.2020.111168 | 32007467 | 7 | F |
| 2 Juvenile toxicity rodent model to study toxicological effects of bisphenol A (BPA) at dose levels derived from Italian children biomonitoring study | Article | 387-341 | 173 | 2020 | 10.1093/toxsci/kfz226 | 31697385 | 2 | F |
| Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: Focus on reproductive and endocrine systems and spleen | Article | 254-262 | 8 | 2014 | 10.3109/17435390.2013.822114 | 23834344 | 136 | F |

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

** Autocertificated

| Grant | | | | | | |
|------------------------|---|-----------|---|----------------------|--------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| Ministero della Salute | ISS | 2023-2025 | Ocratossina A: biomonitoraggio e caratterizzazione tossicologica su gruppi di popolazione | Collaborator | 103.500,00 | https://www.salute.gov.it/portale/home.html |
| MIUR | ISS | 2017-2021 | Convenzione ISS e CNR In vitro and in vivo studies of mechanisms of immunomodulation and immunotoxicity, nell'ambito del Progetto MIUR e Centro Internazionale di Studi Avanzati su Ambiente, ecosistema e Salute umana - CISAS | Collaborator | 6.500.000,00 | http://www.cisas.cnr.it |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanità' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|-----------------------------|---|-----------|--|----------------------|-------------|---|
| Consorzio vini del Trentino | ISS | 2014-2017 | Strumenti e Criteri per la formazione ed informazione degli operatori agricoli e della popolazione sull'uso sicuro, corretto e sostenibile dei fitofarmaci in agricoltura in accordo con il Piano d'Azione Nazionale sull'uso sostenibile dei fitofarmaci (G.U. 12/2/2014)¿. | Coordinator | 130.000,00 | https://vinideltrentino.com/ |
| EFSA | Istituto Superiore di Sanità | 2016-2018 | P/EFSA/BIOCONTAM/2015/02 Call title: In vivo toxicity and genotoxicity of beauvericin and enniatins EFSA. Partner: ANSES, ENEA | Collaborator | 510.857,00 | https://lifp.iss.it |
| Europe | Istituto Superiore di Sanità | 2016-2018 | Phthalates and bisphenol A biomonitoring in Italian mother-child pairs: link between exposure and juvenile diseases" (LIFE PERSUADED) European project, LIFE+2013 ENV/IT/000482 | Collaborator | 877.000,00 | https://cinea.ec.europa.eu/programmes/life_en |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: D'Archivio

First Name: Massimo

Last name at birth:

Gender: M

Title: UO1. Responsible of developing eating habits questionnaires and of the in vitro/ex vivo activities

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Roma

Date of birth: 06/02/1967

Official H index (Scopus or Web of Science): 29.0

Scopus Author Id:6603476540

ORCID ID:0000-0001-8104-3421

RESEARCH ID:Z-4633-2019

Contact address

Current organisation name: Istituto Superiore di Sanita'

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Center for Gender Specific Medicine

Street: Viale Regina Elena 299

Postcode / Cedex: 00161

Town: Roma

Phone:+393485647144

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|--|-------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University La Sapienza - Rome, Italy | PhD | Applied genetics | 1995 | 1998 |
| University La Sapienza - Rome, Italy | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Molecular Biology | 1987 | 1992 |

Personal Statement:

Dr. D'Archivio has a long-lasting experience on the influence of dietary components in preventing chronic-degenerative disease, providing important contributions on the molecular mechanisms by which dietary polyphenols and n-3 fatty acids exert their anti-oxidant, -inflammatory, -proliferative activities. He will be involved in the analysis and the interpretation of the data derived from in vitro, ex-vivo experiments for the evaluation of the effects of selected polyphenols unravelling the molecular mechanisms responsible for their activities.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanità' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|------------------------------|---|--------------|----------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Istituto Superiore di Sanità | Centre for Gender-specific Medicine -Prevention and health Unit | Rome, Italy | Senior Researcher | 2022 | 2023 |
| Istituto superiore di Sanità | Centre for Gender-specific Medicine -Prevention and health Unit | Rome, Italy | Researcher | 2017 | 2022 |
| Istituto Superiore di Sanità | Department of Veterinary Public Health and Food Safety | Roma - italy | Researcher | 2007 | 2017 |
| Istituto Superiore di Sanità | Laboratory of Metabolism and Pathological Biochemistry | Roma- Italy | Researcher | 2000 | 2007 |
| Istituto Superiore di Sanità | Laboratory of Metabolism and Pathological Biochemistry | Rome - Italy | Researcher associate | 1995 | 2000 |

Other awards and honors

Guest scientist at Karolinska Institute; Inst. of Environmental Medicine, Stockholm, Sweden (2001)

Expert evaluator on research projects using animal- D.lgs 26/2014 (2017 to date)

Project reviewer, on behalf of the Ministry of Education, University and Research (2018 to date)

Member of committee for canteen services of the Bank of Italy as expert in nutrition; ISS President; s Decree 0830714/18

Member of committee for canteen services of ISS as expert; ISS President; s Decree 152/22

| Grant | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------|---|----------------------|--------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| MIUR | ISS | 2022-2024 | Health Extended Alliance for Innovative Therapies, Advanced Lab-research, and Integrated Approaches of Precision Medicine | Collaborator | 2.600.000,00 | https://www.mur.gov.it/ |
| Min Sal | ISS | 2019-2021 | JPI-HDHL INTIMIC Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health | Collaborator | 2.513.984,00 | https://www.healthylife.eu/ |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|-----------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| Min Sal | ISS | 2016-2018 | JPI-HDHL ₂ Nutrition and Cognitive Function Selenium in early life to enhance neurodevelopment in unfavorable settings | Collaborator | 163.450,00 | https://www.healthydietforhealthylife.eu/ |
| Min Sal | ISS | 2014-2016 | JPI-HDHL European Nutrition Phenotype Assessment and Data Sharing Initiative (ENPADASI) | Collaborator | 271.900,00 | https://www.healthydietforhealthylife.eu/ |
| AIRC | ISS | 2013-2015 | Predicting tumour development risk by an integrated approach linking diet related inflammation to colon cancer | Collaborator | 260.000,00 | https://www.airc.it/ |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: MARCOCCIA

First Name: DANIELE

Last name at birth:

Gender: M

Title: Leader UO2. Responsible of the in vitro/ex vivo activities

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 19/11/1982

Place of Birth: Roma

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

Scopus Author Id:35094354400

ORCID ID:0000-0003-0883-4184

RESEARCH ID:J-6418-2018

Contact address

Current organisation name: Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Istituto Zooprofilattico

Street: Via Appia Nuova, 1411, 00178 Roma RM

Postcode / Cedex: 00178

Town: Roma

Phone:+393319056713

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University La Sapienza of Rome | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Study in vivo on the environmental contaminant and food "ethylene thiourea/ETU" | 2005 | 2008 |
| University Tor Vergata of Roma | Master's Degree / Laurea Magistrale | Medical Biotechnology | 2009 | 2011 |
| University Roma Tre of Rome | PhD | Biology applied to human health | 2012 | 2015 |

Personal Statement:

Dr Daniele Marcoccia, will coordinate Unit 2 activities: he will be responsible of in vitro activities and biochemical tests in collaboration with UO1. Moreover using PEs/BCs compounds isolated by UO3, he will be responsible of cell culture maintenance and treatments, and of all the cell-based bioassays (e.g. cytotoxicity, apoptosis), western blot, gene and protein expression of targets of the sex steroid and PGE2- COX2 signalling pathways (e.g. qPCR, ELISA).

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|---|--|--|---|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| IZSLT Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana | IAS-DOS | Via Appia Nuova, 1411, Roma | Researcher | 2021 | 2023 |
| IZSLER, istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna | Diagnostica sede di Brescia | Via Antonio Bianchi, 7/9, 25124 Brescia BS | Researcher | 2020 | 2021 |
| Istituto Superiore di Sanità | Ministero della Salute -Ufficio IV | Viale Regina Elena, 299; 00161 Roma | Research fellow | 2020 | 2020 |
| IZSLER, istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna | Ministero della Salute -Ufficio IV | Viale Giorgio Ribotta, 5, 00144 Roma | Research fellow | 2016 | 2020 |
| Rome Tre University and Istituto Superiore di Sanità | Department of Veterinary Public Health and Food Safety | Viale Regina Elena, 299; 00161 Roma | PhD Student - Biology applied to human health | 2012 | 2015 |
| Istituto Superiore di Sanità | Department of Veterinary Public Health and Food Safety | Viale Regina Elena, 299; 00161 Roma | Graduate student | 2008 | 2011 |
| Istituto Superiore di Sanità | Department of Veterinary Public Health and Food Safety | Viale Regina Elena, 299; 00161 Roma | Undergraduate student | 2006 | 2008 |

Other awards and honors

Member of the secretariat of the "Advisory Section of the veterinary drug" of the Italian Ministry of Health.

Competition winner for the postgraduate school in clinical pathology and biochemistry and school of Nutrition Sciences

| Grant | | | | | | |
|---|---|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| PNRR- Ministry of Health (Ministero della Salute) | IZSLT | 2023-2025 | Gender differences in the onset and progression of colon cancer: role of endogenous and exogenous estrogens | Collaborator | 900.000,00 | PNRR-MAD-2022-12375679 https://ricerca.cbim.it/ |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Trombetta

First Name: Domenico

Last name at birth:

Gender: M

Title: Leader UO3 Responsible of the pharmacological analyses

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiano

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 19/01/1967

Place of Birth: Reggio Calabria

Official H index (Scopus or Web of Science): 41.0

Scopus Author Id:57202381152

ORCID ID:0000-0003-4358-5224

RESEARCH ID:K-6344-2016

Contact address

Current organisation name: Università Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali (CHIBIOFARAM)

Street: Viale Ferdinando Stagno d'Alcontres 31

Postcode / Cedex: 98166

Town: Messina

Phone:+393386944486

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|--|--|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Messina | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Degree in Pharmacy. Study of the pharmacological and neurobiological aspects of depression. | 1996 | 1996 |
| University of Messina | PhD | PhD in Pharmacognosy, Study of the interactions of bioflavonoids with model membranes. | 1992 | 1995 |
| University of Messina | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Degree in Chemistry and Pharmaceutical Technology Study of the chemicalpharmaceutical aspects of benzodiazepines | 1986 | 1991 |

Personal Statement:

Prof Domenico Trombetta associated professor in Pharmacology (BIO/14) is 30-years expert in the pharmacology of natural substances/phytochemicals; in the project, he will perform pharmacokinetic and organotropism studies at cellular and tissue levels by liquid chromatography coupled with mass spectrometry.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|-----------------------|---------------------------|----------|---------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| University of Messina | Dept. ChiBioFarAm | Messina | Associate Professor | 2018 | 2023 |
| University of Messina | Dept. Pharmaco-Biological | Messina | Researcher | 1998 | 2018 |
| University of Messina | Pharmaco-Biological Dept. | Messina | Research fellow | 1997 | 1997 |
| University of Messina | Pharmaco-Biological Dept. | Messina | Post-doc fellow | 1996 | 1997 |
| University of Messina | Pharmaco-Biological Dept. | Messina | PhD-fellow | 1991 | 1995 |

Other awards and honors

From 2015 - Expert in Technological Innovation, Ministry of Enterprises and Made in Italy;

From 2016 - Member of OPBA, University of Messina;

2023-2025 - University representant on the C.I.N.M.P.I.S.;

From 2015 Member of the PhD board in Biologia Applicata e Medicina Sperimentale, University of Messina

| Grant | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| Sicilian region | UniME | 2021-2023 | Recovery and valorization of the almond skin | Collaborator | 80.000,00 | https://www.esteri.it/ |
| MIUR | UniME | 2012-2015 | Development of micro and nanotechnologies and advanced systems for human health | Collaborator | 120.000,00 | https://www.esteri.it/ |
| MAE-MIUR | UniME | 2010-2011 | Bilateral Italy-India scientific and technological research project of great importance. Development of new antioxidant drugs | Collaborator | 35.000,00 | https://www.esteri.it/it/ |
| University of Messina | UniME | 2008-2009 | ORME0979CJ Phytocompounds of nutritional interest: biomolecular characterization, analysis of antioxidant properties and evaluation of the protective capacity on endothelial dysfunction | Coordinator | 12.000,00 | https://www.unime.it/ |
| University of Messina | UniME | 2006-2007 | ORME07HYR7 Effect of nutritional flavonoids on the modulation of redox-dependent proteins and genes in human endothelial cells under various experimental conditions | Coordinator | 12.000,00 | https://www.unime.it/ |
| MIUR | UniME | 2007-2009 | PRIN Preparation and characterization of colloidal carriers for the targeting of anticancer agents Research collaborator | Coordinator | 80.000,00 | https://www.miur.gov.it/ |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|--|---|------|--|----------------------|-------------|---|
| University of Messina | UniME | 2005 | ORME052305 In vitro studies on the photoprotective activity of plant compound present in the Mediterranean diet | Coordinator | 10.000,00 | https://www.unime.it/ |
| Assessorato Agricoltura e Foreste, Regione Sicilia | UniME | 2004 | Innovation and Development Program of Medicinal Plants Supply Chain Research collaborator Assessorato Agricoltura e Foreste, Regione Sicilia | Collaborator | 50.000,00 | https://www.regione.sicilia.it/istituzioni/regione/strutture-regionali/assessorato-agricoltura-svilupp-rurale-pesca-mediterranea |
| University of Messina | UniME | 2004 | ORME047049 In vitro studies on chemoprevention by plant compounds present in the Mediterranean diet | Coordinator | 10.000,00 | https://www.unime.it/ |
| ARPA Sicilia | UniME | 2004 | Impact of air quality on quality of life - chemical and biological monitoring of an urban area with high vehicular traffic | Coordinator | 15.000,00 | https://www.arpa.sicilia.it/ |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: MAIORANA
First Name: ANTONIO

Last name at birth: Maiorana
Gender: M

Title: Leader UO4. Responsible of the patient management and enrolment

Country of residence: ITALY

Nationality: Italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 26/09/1965

Place of Birth: Palermo

Official H index (Scopus or Web of Science): 11.0

Scopus Author Id:57225888776

ORCID ID:0000-0001-7122-6136

RESEARCH ID:AAM-6748-2020

Contact address

Current organisation name: A.R.N.A.S. Ospedale Civico - Palermo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Centro di Riferimento Regionale per l'Endometriosi

Street: Piazza Nicola Leotta 4

Postcode / Cedex: 90100

Town: Palermo

Phone:+393389761840

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|---|--|----------------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Scuola di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia indirizzo Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Università degli Studi di Palermo | Specialization / Specializzazione | Gynaecology and Obstetrics | 1991 | 1994 |
| Università degli Studi di Palermo | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Medicine and Surgery | 1984 | 1990 |

Personal Statement:

Dr Maorirana will participate in the project as a researcher. Specifically, he will select Patients affected by Endometriosis among those candidates for surgical therapy. He will administer questionnaires in order to know the clinical history and more information needed. He will perform the surgical interventions necessary for the treatment of the pathology and at the same time, with the approval of the Ethics Committee, he will take samples of endometriotic tissue from the various anatomical sites for subsequent investigations together with unaltered uterine tissue to be used as internal control.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| ARNAS Civic Hospital Palermo | Department Obstetrics and Gynecology | Piazza N. Leotta,4 - 90100 Palermo | Head | 2022 | 2023 |
| ARNAS Civic Hospital Palermo | Department Obstetrics and Gynecology | Piazza N. Leotta,4 - 90100 Palermo | Medical Director | 1994 | 2022 |

Other awards and honors

Medicine and Surgery, graduated with honors in 1990 discussing a thesis about the intrauterine growth retardation, etiopathogenesis, diagnosis and obstetric management.

Gynaecology and Obstetrics specialization, graduated with honors in 1994 discussing a thesis about the laparoscopic surgical treatment of ovarian dysembryomas.

| Grant | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| EU | Regione Sicilia | 2008-2011 | The Project LifePlus Womenbiopop - Linking Environment and Health: A Country-Based Human Biomonitoring Study (HBM) on Persistent Organic Pollutants (POPs) in Women of Reproductive Age Results and Evaluations | Collaborator | 381.957,00 | http://www.iss.it/womenbiopop/ |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Bellenghi

First Name: Maria

Last name at birth:

Gender: F

Title: UO1. Activity in in vitro/ex vivo studies

Nationality: Italiana

Date of birth: 11/02/1988

Official H index (Scopus or Web of Science): 11.0

Scopus Author Id:55621859400

ORCID ID:0000-0002-1156-5950

RESEARCH ID:AHE-8886-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto Superiore di Sanita'

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Center for Gender Specific Medicine

Street: Viale Regina Elena 299

Postcode / Cedex: 00161

Phone:+393270654099

Town: Roma

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--|-------------------------------------|--|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Università "La Sapienza", Roma | PhD | Biological and molecular characterization of melanoma and breast cancer mammary cells, focusing on microRNAs, EMT pathway and lipid metabolism | 2013 | 2017 |
| Università "La Sapienza", Roma Master's Degree / | Master's Degree / Laurea Magistrale | Biological and molecular characterization of melanoma cells, in particular focusing on microRNAs and lipid metabolism | 2011 | 2012 |

Personal Statement:

Dr. Maria Bellenghi holds expertises in biological and molecular characterization in vitro cells, thanks to a good expertises in using Real Time-PCR, culture of adherent cell lines, Western blot, immunofluorescence, gene silencing experiments (in vitro study UO1).

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|---|--|---|-----------------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Istituto Superiore di Sanità | Center of Gender Specific Medicine | Viale Regina Elena 299 - 00161, Rome, ITALY | Researcher | 2017 | 2023 |
| Istituto Superiore di Sanità | Center of Gender Specific Medicine | Viale Regina Elena 299 - 00161 Rome, ITALY | AIRC fellow | 2019 | 2019 |
| Istituto Superiore di Sanità | Center of Gender Specific Medicin | Viale Regina Elena 299 - 00161 Rome, ITALY | PostDoc researcher | 2018 | 2018 |
| Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori | Molecular Immunology Unit, Department of Research | via Giacomo Venezian, 1 20133 Milano | Visiting research scientist | 2018 | 2018 |
| Istituto Superiore di Sanità | Center of Gender Specific Medicine | Viale Regina Elena 299 - 00161 Rome, ITALY | PostDoc researcher | 2018 | 2018 |
| Istituto Superiore di Sanità | Center of Gender Specific Medicine | Viale Regina Elena 299 - 00161 Rome, ITALY | PostDoc fellow | 2017 | 2017 |
| Istituto Superiore di Sanità | Dept of Ematology, Oncology and Molecular Medicine | Viale Regina Elena 299 - 00161 Rome, ITALY | Fellow | 2013 | 2016 |
| Istituto Superiore di Sanità | Dept of Ematology, Oncology and Molecular Medicine | Viale Regina Elena 299 - 00161 Rome, ITALY | Graduated student | 2012 | 2013 |
| Istituto Superiore di Sanità | Dept of Ematology, Oncology and Molecular Medicine | Viale Regina Elena 299 - 00161 Rome, ITALY | Apprentice student | 2011 | 2012 |

Other awards and honors

2019: One year fellowship "Fabrizio Ansuini" id 22474 awarded by AIRC-FIRC to carry out the project "SCD5/SPARC antimetastatic association: effects on tumor/microenvironment interactions and immune contexture reactivation" at the Istituto Superiore di sanità under the supervision of Dr.ssa Alessandra Carè

| Grant | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------|--|----------------------|-------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| AIRC | ISS | 2017-2019 | Antimetastatic functions of SCD5 desaturase and its byproduct oleic acid in melanoma: biology and therapy | Collaborator | 274.000,00 | https://www.airc.it/ |
| AIRC | ISS | 2019 | SCD5/SPARC antimetastatic association: effects on tumor/microenvironment interactions and immune contexture reactivation | Collaborator | 25.000,00 | www.airc.it |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Smeriglio

First Name: Antonella

Last name at birth:

Gender: F

Title: UO3. Responsible of the sample preparation and phytochemical characterization. Management of human ti tissue samples. and preparation of primary cell lines

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Messina

Nationality: Italiana

Date of birth: 18/09/1984

Official H index (Scopus or Web of Science): 24.0

Scopus Author Id:55795057000

ORCID ID:0000-0002-9756-304X

RESEARCH ID:K-4003-2018

Contact address

Current organisation name: Università Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali (CHIBIOFARAM)

Street: Viale Ferdinando Stagno d'Alcontres 31

Postcode / Cedex: 98166

Town: Messina

Phone:+393299788587

Phone 2: 3299788587

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|--|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Siena (Italy) | Specialization / Specializzazione | II Level Master. Phytotherapy | 2018 | 2021 |
| University of Messina (Italy) | Specialization / Specializzazione | Pharmacognosy | 2014 | 2017 |
| University of Messina (Italy) | PhD | PhD in Experimental, Environmental and Labor toxicology | 2010 | 2013 |
| University of Messina (Italy) | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Degree in Pharmacy | 2004 | 2009 |

Personal Statement:

Phytotherapy, will perform the selection of the plant matrices/natural substances to be used in the project. Moreover, she will perform the setup, standardization and validation of the suitable methods of extraction to obtain reproducible plant-complexes that will be conveniently characterized from the phytochemical point of view and titred using phytochemical or effect markers by liquid or gas-chromatography coupled with diode array, fluorescence and/or mass-spectrometry phytochemicals that will be conveniently characterized from the phytochemical point of view and titred using phytochemical or effect markers

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|-----------------------|---------------------------|----------|---|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| University of Messina | Dept. ChiBioFarAm | Messina | RTD-B in Pharmaceutical biology (SSD BIO/15) | 2022 | 2023 |
| University of Messina | Dept. ChiBioFarAm | Messina | RTD-A in Pharmaceutical biology (SSD BIO/15) | 2021 | 2022 |
| University of Messina | Dept. ChiBioFarAm | Messina | Research grant type B in Pharmacological Sciences | 2021 | 2021 |
| University of Messina | Dept. ChiBioFarAm | Messina | Post-doc Research fellow | 2020 | 2021 |
| University of Messina | Dept. ChiBioFarAm | Messina | Post-doc Research fellow | 2018 | 2020 |

Other awards and honors

Travel Grant Award by the European Phytochemical Society, Naples, 2013 Best poster Award from the Italian Society of Pharmacology, Rimini, 2017

Valducci Award by the Italian Society of Phytotherapy and Erba vita Group s.p.a., for the best oral communication. Imola, 2019 Award of the Italian Botanical Society as best poster. Padua on 4-6 2019

Farindustria 2019, Award from the Italian Society of Pharmacology and Farindustria for distinguished quality of its research in the pharmacological field

| Grant | | | | | | |
|----------------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|-----------------------------|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| Almond Board California | UniME | 2020-2021 | Extraction, purification and characterization of oleosomes obtained from Prunus dulcis L. pre and post in vitro enzymatic digestion | Collaborator | 12.000,00 | - |
| Prof. A. Imbesi Foundation | UniMe | 2018-2020 | Native sources of secondary metabolites with potential tyrosinase inhibitory activity | Collaborator | 24.000,00 | - |
| MIUR | UniME | 2015 | Research and development of nanosystems aimed at targeted drug delivery (TDD) in oncology | Collaborator | 9.000,00 | PON02_00355_2964193 |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

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

Last Name: Silenzi
First Name: Annalisa

Last name at birth:

Gender: F

Title: Support to development eating habits questionnaires and nutritional data analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 17/10/1991

Place of Birth: Amandola

Official H index (Scopus or Web of Science): 4.0

Scopus Author Id:57209224137

ORCID ID:0000-0001-9589-7460

RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: Istituto Superiore di Sanita'

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Center for Gender Specific Medicine

Street: via G. Puccini 24

Postcode / Cedex: 62028

Town: Sarnano

Phone:+393394703504

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|---|-------------------------------------|----------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma | PhD | Public Health | 2018 | 2022 |
| Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma | Master's Degree / Laurea Magistrale | Nutrition | 2014 | 2016 |
| Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Nutrition | 2010 | 2013 |

Personal Statement:

Dr. Silenzi is an experienced nutritionist and dietitian. She has worked in nutrition first in clinical settings and then in terms of public health. She has collaborated on nutrition intervention studies aimed at investigating the influence of dietary components on inflammation-associated disease conditions, such as obesity and colorectal cancer, with a focus on gender differences. She will be involved in the preparation of nutrition and eating habits questionnaires to be administered to patients with endometriosis. She will collect and enter data into the WINFOOD computer platform to assess the intake of selected dietary compounds.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanità' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|--------------------------------------|--|-------------|-----------------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Istituto Superiore di Sanità | Center for Gender-Specific Medicine | Rome, Italy | Researcher collaborator | 2021 | 2022 |
| Università Cattolica del Sacro Cuore | Department of Life Sciences and Public Health | Rome, Italy | PhD student | 2018 | 2022 |
| Istituto Superiore di Sanità | Center for Gender-Specific Medicine | Rome, Italy | Researcher collaborator | 2018 | 2018 |
| Istituto Superiore di Sanità | Center for Gender-Specific Medicine | Rome, Italy | Visiting Research Scientist | 2016 | 2017 |
| Istituto Superiore di Sanità | Department of Veterinary Public Health and Food Safety | Rome, Italy | Thesis Student | 2016 | 2016 |

Other awards and honors

Lecturer for several FAD courses related to gender medicine, nutrition and lifestyles.

Member of the editorial board of the ISSalute website of the Istituto Superiore di Sanità.

Reviewer for the journal Frontiers in Nutrition.

| Grant | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| Min Sal | ISS | 2021-2023 | Implementazione di programmi didattici nella scuola primaria e secondaria di primo livello per la promozione di adeguate abitudini alimentari MaestraNatura /Sperimentare Salute | Collaborator | 100.000,00 | https://www.salute.gov.it/ |
| Min Sal | ISS | 2020-2021 | Definizione di nuovi protocolli didattici per l'implementazione di programmi didattici nella scuola primaria volti al raggiungimento di apprezzabili livelli di food literacy che favoriscono l'acquisizione di adeguate abitudini alimentari | Collaborator | 100.000,00 | https://www.salute.gov.it/ |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|-----------------------|---|-----------|--|----------------------|-------------|---|
| Min Sal | ISS | 2019 | Accordo di collaborazione tra pubbliche amministrazioni per il collaudo di protocolli innovativi per la prevenzione dei disturbi dell'alimentazione e per la lotta agli sprechi alimentari nelle scuole primarie ed in quelle secondarie di primo grado - SPERIMENTARE SALUTE | Collaborator | 100.000,00 | https://www.salute.gov.it/ |
| Min Sal | ISS | 2017-2019 | Accordo di collaborazione tra Pubbliche Amministrazioni per la realizzazione del Progetto: Definizione di protocolli innovativi per un approccio multidisciplinare in ambito scolastico sui disturbi dell'alimentazione (DA) e la prevenzione degli sprechi alimentari nelle scuole Researcher collaborator | Collaborator | 100.000,00 | https://www.salute.gov.it/ |
| Europe | ISS | 2017-2019 | Biomonitoraggio di ftalati e bisfenolo A in coppie madre-bambino del territorio italiano: associazione tra esposizione e malattie in età giovanile | Collaborator | 877.000,00 | https://lifp.iss.it |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

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

Last Name: NIERI
First Name: RICCARDO

Last name at birth: NIERI

Gender: M

Title: Support to in vivo studies

Country of residence: ITALY

Nationality: ITALIANA

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 04/08/1991

Place of Birth: MASSA

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

Scopus Author Id:57225311767

ORCID ID:0000-0003-4029-7999

RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: Istituto Superiore di Sanita'

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Center for Gender Specific
Medicine

Street: Via Regina Elena 324

Postcode / Cedex: 00186

Town: Roma

Phone:+393891008784

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|---|--|----------------------|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| Università Telematica San Raffele di Roma - ITALY | Master's Degree / Laurea Magistrale | Nutritional Sciences | 2017 | 2020 |
| Università di Pisa, ITALY | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Physical education | 2014 | 2017 |

Personal Statement:

Dr Riccardo Nieri expertise matching the project aims including the use of the in vivo models for the hazard identification of chemicals. In particular, among the laboratory techniques, he is expert in the evaluation of histological tissue, cytotoxicity, oxidative stress by the following techniques: citology, histo chemistry, immune histochemistry, fluorescence microscopy, western blotting, gene expression PCR, qRT-PCR, ELISA test, WB, Immunofluorescence, image data analysis. He gained also experience in statistical software and bioinformatic tools.

Positions and honors

| Positions | | | | | |
|---------------------------|---|---------------------------------------|----------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| Università "Sapienza" | Dipartimento di Medicina Sperimentale | Viale Regina Elena 324 00161, Roma | PhD student | 2020 | 2023 |
| Centro Nazionale Ricerche | Istituto di chimica dei composti organometallici | Via G. Moruzzi 1, cap 56124, Pisa | Thesis student | 2019 | 2022 |

Other awards and honors

Sent date: 07/07/2023 12.44



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

The Dr Nieri is eligibility for the use of laboratory animals according to the criteria of Ministry of Health (Italy)
 Nutritionist, graduated with honors in 2020 discussing a thesis about the human biomarker individuation on the saliva by HPLC

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

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

Last Name: Monteleone

First Name: Valentina

Last name at birth:

Gender: F

Title: Support to in vitro/ex vivo studies

Nationality: Italiana

Date of birth: 18/05/1986

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Lamezia Terme

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

Scopus Author Id:57190109597

ORCID ID:0000-0002-0708-4687

RESEARCH ID:FNA-2319-2022

Contact address

Current organisation name: Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Istituto Zooprofilattico

Street: Viale regina elena 299

Postcode / Cedex: 00161

Phone:+393475830433

Town: Roma

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University Tor Vergata of Rome | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Immunohistochemical evaluation of the pi isoform of Glutathione S-transferase in cutaneous melanoma | 2005 | 2010 |
| University Tor Vergata of Rome | Master's Degree / Laurea Magistrale | Biology in human evolution ζ Protective effects of curcumin and PEDF in in vitro and in vivo models of diabetic retinopathy | 2010 | 2012 |
| University Tor Vergata of Rome | PhD | cellular and molecular biology | 2015 | 2018 |

Personal Statement:

Dr. Valentina Monteleone Research Fellow, expert in cellular and molecular biology techniques, preparation of culture media, expansion and treatment of primary and immortalized cell lines, transfection and cell culture infection, protein extraction from tissue and cell pellets, SDS-page, Western Blotting, immunofluorescence, immunocyto-histochemistry, polysomal gradients, S35 Incorporation assay, MTT/MTS assay, TUNEL assay, mini, midi, maxi-prep, preparation and manipulation of bacterial cultures, cloning. Moreover, she was expert in the nucleic acid extraction, nucleic acid separation on agarose gel, PCR, RT-PCR, realtime PCR.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| University of Roma Tor Vergata | Department of molecular biology | Rome, Italy | Postdoctoral Researcher | 2021 | 2022 |
| Salugene S.r.l. | University of Roma Tor Vergata | Rome, Italy | Biology technician | 2020 | 2021 |
| University of Roma Tor Vergata | Department of molecular biology | Rome, Italy | Postdoctoral Researcher | 2019 | 2020 |
| University of Roma Tor Vergata | Department of molecular biology | Rome, Italy | Postdoctoral Researcher | 2017 | 2019 |

Other awards and honors

Winner of the Camicie Rosa scholarship award. Gruppo di Sostegno DBA Italia ONLUS (15/03/2018)

Scholarship for merit LAZIODISU University of Roma Tor Vergata (07/2013)

| Grant | | | | | | |
|----------------------------|---|-----------|--|----------------------|-------------|---|
| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
| AIRC | University of Roma Tor Vergata | 2019 | Grant number IG21814. Development towards clinical application of the anticancer peptide Pep3 for reactivation of p53. | Collaborator | 85.000,00 | https://www.airc.it/ |
| MIUR-PRIN | University of Roma Tor Vergata | 2017-2019 | Grant number 20177PJ9XF_002. Ancient Italian Genomes: Evidence from ancient biomolecules for unravelling past human population Dynamics (AGED) | Collaborator | 169.580,00 | https://www.miur.gov.it/finanziamenti1 |
| Research grant Tor Vergata | University of Roma Tor Vergata | 2017-2018 | Analysis of ribosomal DNA copy number and expression in Diamond Blackfan Anemia and other ribosomopathies | Collaborator | 32.000,00 | https://web.uniroma2.it/ |
| Telethon | University of Roma Tor Vergata | 2013-2016 | Grant number GGP13177. Rescue of Diamond - Blackfan Anemia haploinsufficiency by knock-up of the deficient protein. | Collaborator | 473.100,00 | https://www.telethon.it/ |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Funded by Institution | Researcher inst. where grant is/was performed | Year | Title | Position in Projects | Fund (euro) | Source website grant listed |
|-----------------------|---|-----------|---|----------------------|-------------|---|
| AIRC | University of Roma Tor Vergata | 2013-2016 | Grant number IG14756. Role of PIM1 and translation apparatus in prostate cancer cell growth. | Collaborator | 165.000,00 | https://www.airc.it/ |
| MIUR-PRIN | University of Roma Tor Vergata | 2010-2011 | grant number 20104AE23. Ruolo dell'apparato traduzionale nel controllo della crescita cellulare e nella carcinogenesi | Collaborator | 711.756,00 | https://www.miur.gov |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.12 Additional Research Collaborators n. 5 - Under 40 to hire

Last Name: Villella

First Name: Chiara

Last name at birth: Villella

Gender: F

Title: Support to primary cells preparation and DEHP tissues analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 09/08/1986

Place of Birth: Soveria Mannelli

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

Scopus Author Id:57203813318

ORCID ID:0009-0004-8525-4516

RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: Università Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali (CHIBIOFARAM)

Street: Via Domenico Romeo 25

Postcode / Cedex: 88100

Town: Catanzaro

Phone:+393332269842

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|---|--|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University Magna Græcia, Catanzaro, Italy | PhD | PhD ζ Life Sciences Thesis title: Peptidomics and Proteomics of proximal body fluids towards new frontiers of clinical diagnostics | 2016 | 2020 |
| Università degli Studi di Torino, Obstetric and Gynecological Hospital S. Anna, Turin, Italy. | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Reproductive Medicine and in Vitro Fertilization Techniques | 2013 | 2013 |
| University of Bologna ζ Alma Mater Studiorum ζ , Italy. | Master's Degree / Laurea Magistrale | cellular and molecular biology. Regulation of the nuclear localization of Arp 2/3, WASP, WIP | 2009 | 2011 |
| University of Bologna ζ Alma Mater Studiorum ζ , Italy | Bachelor Degree / Laurea Triennale | Biology. Prognostic significance of translocation t (4; 14) in multiple myeloma | 2005 | 2009 |

Personal Statement:

Dr. Chiara Villella Research Fellow, expert in separation on density gradient of mononuclear cells, MACS technology separation of CD138 + cell fraction, DNA and RNA extraction, PCR, RT-PCR, qPCR, human cells growth, nuclear and cytoplasmic fractionation, immunocytochemistry, cell proliferation assay, immunoblotting, flow cytometry, cytogenetics, karyotype, mass spectrometry. Moreover, she is an expert in data analysis: MALDI-TOF/TOF, Xcalibur ζ , Chromeleon ζ , Proteome Discovery, CytoVision



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Positions and honors

| Positions | | | | | |
|---|---|------------------|-------------|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| University Magna Græcia | Department of Health Sciences, Laboratory of Mass Spectrometry and Proteomics | Catanzaro, Italy | PhD Student | 2016 | 2020 |
| Biogenet srl | Pathology and Medical Genetics | Cosenza, Italy | Resercher | 2015 | 2015 |
| Azienda Ospedaliera Mater Domini Catanzaro, | UOC Medical Genetics | Catanzaro, Italy | Resercher | 2014 | 2015 |

Other awards and honors

-

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.13 Additional Research Collaborators n. 6 - Under 40 to hire

Last Name: Leone

First Name: Maria Clara

Last name at birth:

Gender: F

Title: Support to patient enrolment and human samples management

Country of residence: ITALY

Nationality: Italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 24/03/1990

Place of Birth: Salemi

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

Scopus Author Id:57203508248

ORCID ID:0009-0001-4011-2328

RESEARCH ID:13204514

Contact address

Current organisation name: A.R.N.A.S. Ospedale Civico - Palermo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Centro di Riferimento Regionale per l'Endometriosi

Street: Piazzale leotta 4

Postcode / Cedex: 90100

Town: Palermo

Phone:+393382441820

Phone 2:

| Education / training | | | | |
|--------------------------------------|--|---|-----------|---------|
| Educational institution and location | Degree | Field of study | From year | To year |
| University of Palermo | Specialization / Specializzazione | Specialisation in gynecology and obstetrics | 2016 | 2021 |
| University of Palermo | Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico | Degree in medicine and surgery | 2009 | 2015 |

Personal Statement:

Dr. Maria Clara Leone free clinician in gynecology and obstetrics, assists in the recruitment of patients with endometriosis to be subjected to surgical intervention. Specifically, she provides patients with information about the study and ask for informed consent to use their tissues to carry out the scientific activities of the research project and she administer lifestyle and eating habit questionnaires in collaboration with UO1. Moreover, she takes care of surgical specimen collection and shipment.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Positions | | | | | |
|---|---|---|--|-----------|---------|
| Institution | Division / Research group | Location | Position | From year | To year |
| ARNAS Civico-Di Cristina Benfratelli, Palermo | Department of obstetrics and gynecology | Piazzale Leotta 4, 90126, Palermo | Research and clinical fellow | 2023 | 2023 |
| Villa Sofia- Cervello Hospital, Palermo | Department of obstetrics and gynecology | Via Trabucco 180, 90146 Palermo | Medical doctor | 2021 | 2022 |
| University of Milan | Department of obstetrics and gynecology | Irccs Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano 2021 | Research and clinical fellow in fetal medicine and surgery | 2020 | 2021 |
| University of Palermo | Department of obstetrics and gynecology | ARNAS Civico-Di Cristina Benfratelli, Piazzale Leotta 4, 90127, Palermo | Gynecology and obstetrics resident | 2019 | 2020 |
| University of Palermo | Department of obstetrics and gynecology | Villa Sofia- Cervello Hospital, via Trabucco 180,90146 Palermo | Gynecology and obstetrics resident | 2016 | 2019 |

Other awards and honors

Medicine and Surgery, graduated with honors in 2015 discussing a thesis about the congenital pulmonary malformations from prenatal diagnosis to postnatal management

Gynaecology and Obstetrics specialization, graduated with honors in 2021 discussing a thesis about the ultrasound early diagnosis of congenital heart diseases and role of postmortem micro-ct

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

2.17 Expertise Research Collaborators

| Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators | | | | | | | | | |
|---|--|-------------------|---------------|---------------|------|-----------------------------------|-----------|--------|-----|
| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
| MARCOCCIA DANIELE | Nutraceuticals in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: How the Panorama has Changed in the Last Decade? | Review | 2165-2190 | 30 | 2023 | 10.2174/0929867329666220428110427 | 36029078 | 1 | O |
| MAIORANA ANTONIO | Quality of life and clinical factors in women with endometriosis, the role of dienogest vs EE/dienogest over time: a single-center study | Article | 1503-1512 | 307 | 2023 | 10.1007/s00404-023-06942-9 | 36738318 | 0 | F |
| Leone Maria Clara | The multiple roles of inositol in fertility and newborn outcomes | LETTERS TO EDITOR | NOT_FO UND | 93 | 2022 | 10.23750/abm.v93i6.13788 | 36533741 | 1 | O |
| MARCOCCIA DANIELE | Intracellular distribution of vinclozolin and its metabolites differently affects 5 α -dihydrotestosterone (DHT)-induced PSA secretion in LNCaP cells | Article | 83-91 | 111 | 2022 | 10.1016/j.reprotox.2022.05.006 | 35595151 | 1 | F |
| Silenzi Annalisa | Dietary EVOO Polyphenols and Gut Microbiota Interaction: Are There Any Sex/Gender Influences? | Review | NOT_FO UND | 11 | 2022 | 10.3390/antiox11091744 | NOT_FOUND | 1 | O |
| Bellenghi Maria | SCD5-dependent inhibition of SPARC secretion hampers metastatic spreading and favors host immunity in a TNBC murine model | Article | 4055-4065 | 41 | 2022 | 10.1038/s41388-022-02401-y | 35851846 | 4 | F |
| Smeriglio Antonella | Pharmacognostic approach to evaluate the micromorphological, phytochemical and biological features of Citrus lumia seeds | Article | NOT_FO UND | 375 | 2022 | 10.1016/j.foodchem.2021.131855 | 34953240 | 7 | F |
| MAIORANA ANTONIO | Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study | Article | NOT_FO UND | NOT_FO UND | 2021 | 10.1007/s00404-021-06243-z | NOT_FOUND | 13 | O |
| Trombetta Domenico | Antioxidant and anti-inflammatory activity of citrus flavanones mix and its stability after in vitro simulated digestion | Article | 1-17 | 10 | 2021 | 10.3390/antiox10020140 | NOT_FOUND | 23 | L |
| MAIORANA ANTONIO | Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study | Article | NOT_FO UND | NOT_FO UND | 2021 | 10.1007/s00404-021-06243-z | NOT_FOUND | 13 | O |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|----------------------|---|---------|---------------|-----|------|-----------------------------|-----------|--------|-----|
| Smeriglio Antonella | Prickly Pear Betalain-Rich Extracts as New Promising Strategy for Intestinal Inflammation: Plant Complex vs. Main Isolated Bioactive Compounds | Article | NOT_FO UND | 12 | 2021 | 10.3389/fphar.2021.722398 | NOT_FOUND | 13 | F |
| NIERI RICCARDO | Unraveling the Extracellular Metabolism of Immortalized Hippocampal Neurons Under Normal Growth Conditions | Article | NOT_FO UND | 9 | 2021 | 10.3389/fchem.2021.621548 | NOT_FOUND | 2 | O |
| Tassinari Roberta | Toxicological assessment of oral co?exposure to bisphenol a (Bpa) and bis(2?ethylhexyl) phthalate (dehp) in juvenile rats at environmentally relevant dose levels: Evaluation of the synergic, additive or antagonistic effects | Article | NOT_FO UND | 18 | 2021 | 10.3390/ijerph18094584 | 33925988 | 11 | F |
| Tassinari Roberta | Metabolic, reproductive and thyroid effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) orally administered to male and female juvenile rats at dose levels derived from children biomonitoring study | Article | NOT_FO UND | 449 | 2021 | 10.1016/j.j.tox.2020.152653 | 33309551 | 15 | F |
| Monteleone Valentina | Plant miR171 modulates mTOR pathway in HEK293 cells by targeting GNA12 | Article | 435-449 | 48 | 2021 | 10.1007/s11033-020-06070-6 | 33386590 | 16 | O |
| Trombetta Domenico | Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Properties of Citrus lumia Juice | Article | NOT_FO UND | 11 | 2020 | 10.3389/fphar.2020.593506 | NOT_FOUND | 18 | L |
| Bellenghi Maria | LINC00174 is a novel prognostic factor in thymic epithelial tumors involved in cell migration and lipid metabolism | Article | NOT_FO UND | 11 | 2020 | 10.1038/s41419-020-03171-9 | 33161413 | 13 | O |
| D'Archivio Massimo | Interaction between gut microbiota and curcumin: A new key of understanding for the health effects of curcumin | Review | 1-18 | 12 | 2020 | 10.3390/nu12092499 | 32824993 | 76 | L |
| Smeriglio Antonella | Comparative and functional screening of three species traditionally used as antidepressants: Valeriana officinalis L., valeriana jatamansi jones ex roxb. and nardostachys jatamansi (D.Don) DC. | Article | 1-27 | 9 | 2020 | 10.3390/plants9080994 | NOT_FOUND | 11 | L |
| Silenzi Annalisa | Dietary habits affect fatty acid composition of visceral adipose tissue in subjects with colorectal cancer or obesity | Article | 1463-1472 | 59 | 2020 | 10.1007/s00394-019-02003-7 | 31119400 | 7 | O |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|---------------------|---|---------|---------------|-----|------|---------------------------------------|-----------|--------|-----|
| Smeriglio Antonella | Feijoa fruit peel: Micro-morphological features, evaluation of phytochemical profile, and biological properties of its essential oil | Article | NOT_FO UND | 8 | 2019 | 10.3390/antiox8080320 | NOT_FOUND | 10 | F |
| Trombetta Domenico | The Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Vitamin E on Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease, in a Clinical Trial: A New Treatment? | Article | 127-133 | 31 | 2019 | 10.1089/ars.2018.7704 | 30588836 | 17 | L |
| D'Archivio Massimo | Effect of protocatechuic acid on insulin responsiveness and inflammation in visceral adipose tissue from obese individuals: possible role for PTP1B | Article | 2012- 2021 | 42 | 2018 | 10.1038/s41366-018- 0075-4 | 29769704 | 45 | O |
| Villella Chiara | An Analytical Method for Assessing Optimal Storage Conditions of Gingival Crevicular Fluid and Disclosing a Peptide Biomarker Signature of Gingivitis by MALDI-TOF MS | Article | NOT_FO UND | 12 | 2018 | 10.1002/prca.201800005 | 29603653 | 11 | O |
| Trombetta Domenico | Essential oil of Citrus lumia Risso: Phytochemical profile, antioxidant properties and activity on the central nervous system | Article | 407-416 | 119 | 2018 | 10.1016/j.fct.2017.12.05 3 | 29288755 | 17 | L |
| Smeriglio Antonella | Inhibition of aldose reductase activity by Cannabis sativa chemotypes extracts with high content of cannabidiol or cannabigerol | Article | 101-108 | 127 | 2018 | 10.1016/j.fitote.2018.02. 002 | 29427593 | 38 | F |
| Trombetta Domenico | Polyphenolic profile and biological activities of black carrot crude extract (Daucus carota L. ssp. sativus var. atrorubens Alef.) | Article | 49-57 | 124 | 2018 | 10.1016/j.fitote.2017.10. 006 | 29050970 | 45 | L |
| Bellenghi Maria | SCD5 restored expression favors differentiation and epithelialmesenchymal reversion in advanced melanoma | Article | 7567- 7581 | 9 | 2018 | 10.18632/oncotarget.240 85 | NOT_FOUND | 13 | O |
| D'Archivio Massimo | Anti-inflammatory activity of extra virgin olive oil polyphenols: Which role in the prevention and treatment of immune-mediated inflammatory diseases? | Review | 36-50 | 18 | 2018 | 10.2174/1871530317666 171114114321 | 29141574 | 86 | O |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|----------------------|---|---------|---------------|-----|------|-----------------------------------|-----------|--------|-----|
| MARCOCCIA DANIELE | Analytical evaluation and antioxidant properties of some secondary metabolites in northern Italian mono- and multi-varietal extra virgin olive oils (EVOOs) from early and late harvested olives | Article | NOT_FO UND | 18 | 2017 | 10.3390/ijms18040797 | 28398235 | 20 | O |
| MARCOCCIA DANIELE | Food components and contaminants as (anti)androgenic molecules | Review | NOT_FO UND | 12 | 2017 | 10.1186/s12263-017-0555-5 | NOT_FOUND | 21 | F |
| D'Archivio Massimo | Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible involvement of reduced levels of circulating visfatin | Article | 1295-1301 | 39 | 2016 | 10.1007/s40618-016-0506-9 | 27344308 | 64 | O |
| Tassinari Roberta | Bisphenol A affects placental layers morphology and angiogenesis during early pregnancy phase in mice | Article | 1278-1291 | 35 | 2015 | 10.1002/jat.3176 | 26063408 | 57 | O |
| MAIORANA ANTONIO | Current exposure of Italian women of reproductive age to PFOS and PFOA: A human biomonitoring study | Article | 1-8 | 137 | 2015 | 10.1016/j.chemosphere.2015.03.046 | 25965289 | 27 | O |
| D'Archivio Massimo | Protocatechuic acid activates key components of insulin signaling pathway mimicking insulin activity | Article | 1472-1481 | 59 | 2015 | 10.1002/mnfr.201400816 | 25944785 | 59 | O |
| Monteleone Valentina | Che-1 modulates the decision between cell cycle arrest and apoptosis by its binding to p53 | Article | NOT_FO UND | 6 | 2015 | 10.1038/cddis.2015.117 | 25996291 | 32 | O |
| MAIORANA ANTONIO | Dienogest treatment improves quality of life in women with endometriosis | Article | 124-128 | 7 | 2015 | 10.5301/je.5000232 | NOT_FOUND | 3 | O |
| MARCOCCIA DANIELE | Inhibition of the DHT-induced PSA secretion by Verbascum xanthophoeniceum and Serenoa repens extracts in human LNCaP prostate epithelial cells | Article | 616-625 | 155 | 2014 | 10.1016/j.jep.2014.06.003 | 24928827 | 9 | F |
| Tassinari Roberta | Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: Focus on reproductive and endocrine systems and spleen | Article | 654-662 | 8 | 2014 | 10.3109/17435390.2013.822114 | 23834344 | 136 | F |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Collaborato | Title | Type | Pag | Vol | Year | DOI | PMID | Cit.** | P.* |
|-------------------|---|---------|---------|-----|------|---------------------------|----------|--------|-----|
| Tassinari Roberta | Dietary exposure of juvenile female mice to polyhalogenated seafood contaminants (HBCD, BDE-47, PCB-153, TCDD): Comparative assessment of effects in potential target tissues | Article | 443-449 | 56 | 2013 | 10.1016/j.fct.2013.02.056 | 23500779 | 32 | O |

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

** Autocertificated

3 - Ethics

| | |
|--|-----|
| 1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES | |
| Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)? | No |
| Does your research involve the use of human embryos? | No |
| Does your research involve the use of human foetal tissues / cells? | No |
| 2. HUMANS | |
| Does your research involve human participants? | Yes |
| Does your research involve physical interventions on the study participants? | 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? | Yes |
| 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? | No |
| Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas? | No |
| Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff? | No |
| 7. DUAL USE | |
| Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an | No |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| | |
|---|----|
| 8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS | |
| Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications? | No |
| 9. MISUSE | |
| Does your research have the potential for misuse of research results? | No |
| 10. OTHER ETHICS ISSUES | |
| Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify | No |

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

4 - Call-specific questions

| | |
|---|-------------------------------------|
| Eligibility | |
| I acknowledge that I am aware of the eligibility requirements for applying as specified in the Call-PNRRXXXX_M6/C2, and certify that, to the best of my knowledge my application is in compliance with all these requirements. I understand that my proposal may be declared ineligible at any point during the evaluation or granting process if it is found not to be compliant with these eligibility criteria. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Data-Related Questions and Data Protection (Consent to any question below is entirely voluntary. A positive or negative answer will not affect the evaluation of your project proposal in any form and will not be communicated to the evaluators of your project.) | |
| For communication purposes only, the MoH asks for your permission to publish, in whatever form and medium, your name, the proposal title, the proposal acronym, the panel, and host institution, should your proposal be retained for funding. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities? | <input checked="" type="checkbox"/> |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| | |
|--|-------------------------------------|
| The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| The Ministry of Health occasionally could 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? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001. | |

5 – Description Project

Summary description

The project evaluates the preventive/protective role of Mediterranean plant extracts (PEs) and/or bioactive compounds (BCs) on endometriosis (E) as follow: i) raw material identification, extraction and phytochemical characterization; ii) in vitro pharmacokinetics and organotropism; iii) in vitro screening on 2 human endometrial cell lines and in vivo toxicokinetic (TK) to select PEs/BCs in comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs; iv) in vivo juvenile toxicity study to test the PE/BC activity on Bis(2-)ethylhexyl phthalate (DEHP) induced E-like lesions and v) ex vivo and in vitro studies on human E primary and non-cancerous cells, for DEHP and metabolite concentration and PE/BC effects, respectively. All studies evaluate anti-inflammatory, -oxidant, -proliferative and apoptotic, immunomodulatory, hormone-modulated endpoints/pathways; miRNA on plasma of patients and on rats as early biomarker. Structured questionnaires are used to evaluate dietary intake in patients.

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

E is a high-impact estrogen (E2)-dependent chronic disease, worldwide affecting 5-10% of women of reproductive age, characterized by extrauterine endometrial tissue, with multifactorial aetiology based on genetic, hormonal, and immunological factors [Taylor HS et al 2021/Shim JY et al 2019]; inflammation is an essential feature [Wang PH et al 2022]. The exposure to environmental contaminants is involved in E development and progression. Endocrine Disruptors (EDs), due to their targets and mechanisms, are the most likely candidates; plastic additives phthalates (PH) are EDs correlated with the onset of E and with the propagation of the endometriotic lesions [Dutta S et al 2023]. High levels of DEHP, one of the most the widespread PH, in women diagnosed with E suggest a role of PH in the aetiology, although the correlation between PH and E pathogenesis is still unclear. Conventional therapies for E focus on reducing levels of E2 and on counteracting the inflammatory response, but they possess considerable side effects [Nazir S et al 2018]. Alternative options, due to antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory and pro-apoptotic functions, involve Mediterranean plants such as *Olea europea* L., *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, *Verbascum xanthophoeniceum* Griseb and *Citrus* sp as well as their bioactive compounds such as hydroxytyrosol, oleocanthal, β -systosterol, lauric acid, verbascoside and flavanones [Bina F et al 2018/Saunders PTK et al 2021].

Description and distribution of activities of each operating unit

The ISS UO1 is experienced in the development and use of in vivo toxicological models to evaluate the effects of contaminants, including DEHP and other EDs, and in the analysis of the role of nutrients in preventing diseases with in vitro/in vivo testing strategies using the most innovative biotechnologies, laboratory techniques and instrumentations. UO1 performs: i) in vitro studies on a human non-cancerous endometrial cell line to evaluate the protective role of selected



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

PEs/BCs in DEHP-treated cells, ii) in collaboration with UO2, ex vivo studies with primary E cells, provided by UO4, to study PEs/BCs activity, iii) in vivo TK and juvenile toxicity studies to select the most promising PE/BC and to evaluate the preventive/protective effects on DEHP-induced E-like lesions, respectively and iv) development and analysis of an eating habit questionnaire to evaluate PE/BC dietary intake of E patients.

The PI coordinates the whole project due to the experience with other similar projects involving different national and international partner.

The IZSLT UO2 is experienced in in vitro hazard identification of chemicals by molecular/cellular biology/biochemistry assays. UO2 performs i) in vitro studies with 2 human cell lines for the selection of the most promising PEs/BCs and ii) in collaboration with UO1, ex vivo studies with primary E cells, provided by UO4, to study PEs/BCs activity.

The UNIME UO3 is specialized in the development of extraction methods for various plant drugs and analytical methods for phytochemical characterization with liquid-chromatography coupled with diode array and fluorescence detectors (LC-DAD-FLU), LC-DAD coupled with electrospray ion trap tandem mass spectrometry (LC-DAD-ESI-MSn), gas-chromatography coupled with flame ionization and mass-spectrometry (GC-FID and GC MS). UO3 is also experienced in extraction and analytical determination of natural BCs /metabolites in biological samples to evaluate the pharmaco/TK parameters and organotropism. UO3: i) provides the raw materials, ii) prepares and characterizes standardized PEs, iii) evaluates in vitro the main parameters of pharmacokinetics/TK and organotropism of PEs/BCs, iii) performs isolation of primary E cells from samples of E tissue and unaltered uterine tissue provided by UO4 and, in collaboration with UO1 and UO2, performs biochemical/cell biology assays, iv) evaluates DEHP and metabolite concentrations in E cells provided by UO4, to be correlated with the presence and severity of lesions.

The ARNAS UO4 has high quality clinical services for diagnosis, therapies, surgeries related to acute and chronic diseases, including E, using innovative technologies. Department of Obstetrics and Gynaecology is a Sicilian Regional Reference Center for Endometriosis (Sicily Region Law No. 27 of 28/12/2019). Clinicians of UO4 i) enrol patients with E at different stages, ii) in collaboration with UO1, administer nutritional and eating habits questionnaires and iii) provides samples of E tissue and unaltered uterine tissue biopsies from surgical interventions for ex vivo study and blood for plasma miRNA analysis.

The engagement of researchers belonging to different scientific disciplines ensures the complementarity and feasibility of the project.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

The project starts with the selection of the most promising PEs/BCs by a stepwise approach.

UO3 provides the raw materials (pure molecules/PE drugs), prepares and characterizes standardized PEs (*O. Europea*, *S. repens*, *V. xanthophoeniceum* and *Citrus* sp.) and main pure BCs (hydroxytyrosol, oleocanthal, β -systosterol, lauric acid, verbascoside and flavanones). Extraction procedures with food-grade solvents are chosen according to the PE species (*O. Europea*, *S. repens*, *V. xanthophoeniceum* and *Citrus* sp.) to obtain the best extraction yield of BCs (hydroxytyrosol, oleocanthal, β -systosterol, lauric acid, verbascoside and flavanones). PEs/BCs are characterized and titrated LC-DAD-FLU, LC-DAD coupled with LC-DAD-ESI-MS/MS analysis and GC-FID/GC-MS analysis. Moreover, UO3 performs in vitro test to evaluate the parameters of pharmacokinetics/TK and organotropism to identify the molecules showing the most suitable mechanisms of action against the cellular/molecular pathways altered in E.

UO2 carries out in vitro screening studies on E-like cell models, human endometrial stromal cells (HESC), stimulated with LPS (10, 100 and 1000 ng/ml) to induce the E-like events, and on human epithelial E cell line (12Z), to evaluate the mechanisms and the effects of the PEs/BCs. Several endpoints are studied: proliferation/cytotoxicity/apoptosis/gene expression of sex steroid receptors/ NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) and PGE2-COX2 signalling, and compared with data obtained with conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), as positive controls, to identify at last the 3 most promising/effective PEs/BCs. Concentration (C)/response curves are calculated and a negative control (DMSO 0.1%) is used. The most common NSAIDs such as COXs-inhibitors aspirin, ibuprofen as well as celecoxib



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

are used at the same C as the PEs/BCs. Cell culture supernatants (SN) are collected/stored at -20°C. ELISA kits are used to evaluate prostaglandin E2 (PGE2) and leukotriene B4 (LTB4). Cell cultures are processed using either CellTiter 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay" or The Apo- ONE Homogeneous Caspase-1/3/7 Assay to measure the proliferation/pro-apoptotic activity. The human non-cancerous endometrial cell line are homogenized in whole-cell lysis buffer and an equal amounts of total protein (10-30 mg) will be loaded on a 6-10% (w/v) SDS-polyacrylamide gel and immunoblotting analysis will be carried out for: NLRP3, Caspase-1, IL-1b, and IL-18 to evaluate NLRP3 activation. Gene expression of sex steroids/eicosanoids signalling pathways are assessed starting from HESC and 12Z, both cell plated in 6-well plates containing 2ml/well DMEM/F12. Upon cell harvesting, RNA is extracted/purified using PureZOL. Purified RNA is retro-transcribed by iScript™ cDNA Synthesis kit and cDNA C is measured; qPCR analyses are performed by commercial kits to detect a select panel of key genes (e.g. COX2, COX1, PGE2).

UO1 performs the TK in vivo study (study 1) to select the most promising PE/BC in term of bioavailability and utero-tropism and to establish the most appropriate dose to be used in the study 2. The PEs/BCs (at last 3) showing the best efficacy in vitro screening are orally administered by gavage to female rats; they are divided into: control (vehicle only); single dose groups (each PEs/BCs for 1 day) and repeated dose groups (each PEs/BCs for 5 days). PE/BC dose levels are selected from the results of in vitro tests. Uterotropism is evaluated for the achievement of the target tissue in physiological state. Plasmatic maximal concentration (Cmax), time to achieve the Cmax, area under the curve and half-time are calculate by pharmacokinetic software. Uterus- tropism of PEs/BCs-metabolites is quantified by LC-DAD-ESI-MS-MS and GC-FID/GC-MS after tissue homogenization and solid phase extraction (SPE) and after SPE and/or supported liquid extraction (SLE) for biological fluids.

Specific aim 2

The project second aim is to verify the protective/mitigating effects of the selected PE/BC against the E- like lesions induced by exposure to DEHP, model compound of environmental contaminant, in rat females during juvenile life stage.

Study 2. Pregnant dams are divided into 2 groups: A vehicle only and B receiving the PE/BC selected in study 1. Dams are treated from gestational day (GD) 7 to GD20 (foetal maturation) and from post-natal day (PND) 1 to PND22 (lactation). The dose level, selected from study 1, is calculated on the basis of the dams' body weight (bw) the first treatment day, whereas during lactation is adjusted according to dam bw gain. Dams are allowed to deliver and litters are counted, weighted, sexed and checked for anomalies and dead foetuses. At PND23, every pup is sexed and weighted; dams and male rats are no longer used and managed by the ISS animal facility F1 female rats are divided into 5 groups:

- 1) F1 of group A dams treated with vehicle (Control)
- 2) F1 of group A dams treated with DEHP
- 3) F1 of group A dams treated with DEHP + PE/BC
- 4) F1 of group B dams treated with DEHP
- 5) F1 of group B dams treated with DEHP + PE/BC.

The comparison among the groups allows to evaluate: i) the time and severity of DEHP-induced E lesions, ii) in which stage(s) of pre- and/or post-natal life the PE/BC administration may have the major protective/preventive effect.

DEHP dose level is selected according to literature data. Vaginal patency (start PND35) and estrus cycle (PND45-60) are observed. Magnetic Resonance Imaging (MRI) analyses are performed longitudinally in anesthetized rats, before and at an intermediate time point to localize and quantify the extent of the E lesions. This MRI-based characterization can give indications on the early beneficial effects of PEs/BCs. For the analysis miRNA - selected on the basis of those found altered in patients, as early indicators of E - at intermediate time-point (PND 45) and for biomarker analysis at sacrifice (PND60), blood is collected; uterus and liver are excised, weighted and fixed in buffered formalin for histopathological analysis or flash frozen for molecular and gene expression analysis. Histopathological lesion scoring is done using a 5-point grading scale. Histomorphometrical measures are performed on uterus slides: endometrium/myometrium areas to evaluate relative % of tissue components; rate between relative area occupied by glands inside the endometrium and total endometrium area to evaluate maturation; mitotic index as number of mitotic figures/mm². Flash frozen tissues are used for the evaluation of PGE2/LTB4, caspase 1, aromatase, E2 and progesterone serum biomarkers by ELISA kits; liver metabolomic



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

analyses by NMR spectroscopy (14.1T) by dedicated software and multivariate analyses; in the uterus, mRNA/qPCR for gene expression analysis of sex steroids/eicosanoids/inflammatory related signaling pathways and proliferation markers (Ki67); blood/uterus/liver levels of BC-metabolite by LC-DAD-ESI-MS- MS and GC-FID/GC-MS after tissue homogenization and SPE and after SPE and/or SLE for blood.

All the animal studies are executed in accordance with Directive 2010/63/EU, the Italian Legislative Decree n. 26 of 4 March 2014, the OECD Principles of Good Laboratory Practice and upon the approval of the study protocol by the Italian Ministry of Health. The design and the samples size of animals studies are choice according to the 3R principles and the ARRIVE guidelines 2.0 (<https://arriveguidelines.org>).

Specific aim 3

To evaluate ex vivo on E primary cells the DEHP concentration and the effects of the selected PEs/BCs, clinicians of ARNAS enrol patients with E to be subjected to surgical intervention. The number of the enrolled patients (at list n= 30) is selected to optimize the ex vivo studies taking into account the suitable inter-individual variation and to guarantee sound data from the statistical point of view. Enrolled women are asked to sign the informed consent and to fill in a specific questionnaire to evaluate their lifestyle and eating habits. A univocal alphanumeric code is assigned to each enrolled patient, to his own samples and questionnaire to ensure data anonymization. Ethical aspects are evaluated by the Ethic Committees of ISS and ARNAS. Specimens from E lesions in different location, e.g., ovary, peritoneum, retro-peritoneum are collected together with unaltered uterine tissue and an aliquot of blood for plasma miRNA determination.

After surgery, all the tissue samples are suitably stored and delivered immediately to the UO3 which provides for primary cell isolation and DEHP determination. Cells are isolated from the tissues and immediately frozen at -80 °C in cryovials until use. A portion of each tissue is cut into small pieces and homogenized in 1 mL saline using a high speed tissue homogenizer and conveniently centrifuged. The supernatant is collected and concentrated to 1 mL by nitrogen blowing at 40°C, and chromatographically purified with neutral alumina column chromatography. The DEHP and metabolite concentration is evaluated by LC-DAD-MS analysis. RNA extracted from isolated cells by UO3 is shipped to UO1 and UO2 to to evaluate expression of the same signalling pathways analysed in in vitro and in vivo studies (specific aims 1 and 2). Moreover, such endpoints are correlated with DEHP and metabolite concentration.

Experimental design aim 1

The Aim 1 describes the stepwise approach to select the PEs/BCs.

The plant species are purchased from authorized dealers to obtain certified matrices from botanical and toxicological point of view. Standardized extraction procedures are developed and validated according to the plant species and specific BCs to obtain the best extraction yield. PEs are quali-quantitatively characterized and titrated in the most abundant BCs by LC-DAD-FLU, LC-DAD-ESI-MS/MS or GC-FID/GC-MS analysis, according to phytochemical and/or effect markers. Parameters of BC pharmacokinetics/TK and organotropism are evaluated to identify the most suitable mechanisms of action against the cellular/molecular pathways altered in E. The effect of the plant matrix in facilitating or not the tissue distribution and the organotropism of the BCs is also evaluated.

The most effective PEs/BCs are tested in vitro to identify the most promising. The HESC stimulated with LPS to induce the E-like events [Holdsworth-Carlson et al., 2019] and 12Z cells are used to evaluate mechanisms and effects. BCs are tested at the same concentrations in which they are present within the relative PEs to evaluate potential additive/synergistic or antagonist effects. Proliferation/cytotoxicity/apoptosis/gene expression of sex steroid receptors, NLRP3 and PGE2-COX2 signalling are evaluated and compared with data obtained with conventional NSAIDs as COXs-inhibitors aspirin, ibuprofen and celecoxib at the same PE/BC concentrations, as positive control. Cell culture supernatants are collected and stored at -20°C to determine the levels of inflammatory interleukins, prostaglandin E2 (PGE2) and leukotriene B4 (LTB4) by ELISA assays.

The selected PEs/BCs are also tested in vitro on a human non-cancerous endometrial cell line treated with DEHP. Equal amounts of total extract protein are loaded on a 6-10% (w/v) SDS-polyacrylamide gel and immunoblotting analysis is carried out on NLRP3, Caspase-1, ASC, IL-1b, and IL-18. The gene and the protein expressions of sex steroids/eicosanoids signalling pathways is evaluated by qPCR and western blot. RNA is extracted/purified using PureZOL



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

RNA Kit (invitrogen) and it is retro-transcribed by iScript™ cDNA Synthesis kit. qPCR analyses are performed to detect key genes e.g., COX2, COX1, PGE2 and CYP19.

TK in vivo study 1 (OECD GD 417). Young healthy Sprague-Dawley female rats (6-8 weeks old, bw 200-225 g ± 20%) are purchased from Envigo (Italy), and kept under standard laboratory conditions at the animal facility of ISS with water and feed available ad libitum and enrichment techniques. After one-week of acclimation, rats are randomly divided into 3 groups: Control (C) vehicle only, Single dose (SD) and Repeated dose (RD) and orally treated with two dose levels of each PE/BC. The dose levels are selected considering: i) results of in vitro studies; ii) information from available toxicity data; iii) high enough to identify PE/BC in blood and target organs, not producing toxicity. Individual bw and feed consumption are recorded. Rats are anesthetized with gaseous solution of isoflurane and blood samples at 1, 2, 4, 8, 24 h and 6 days after both SD/RD administration are collected by intracardiac puncture. At the end, rats are anesthetized, humanely killed by exhalation of CO2 after blood sample. Gross pathology is performed, reproductive organs and liver are excised and weighted. Blood and uterus PE/BC concentration is quantified by UO3 using LC-DAD-ESI-MS-MS and GC-FID/GC-MS analysis after tissue homogenization and SPE and/or SLE for biological fluids. Analytes are identified by comparison of their retention time, mass and UV-Vis spectra with literature data, mass spectra library and with commercially available reference standards, that are used also for quantification by building external calibration curves. To maximize utilization of animals, the other tissues are stored (10% buffered formalin and -80°C) for further analyses.

Experimental design aim 2

Study 2. Sprague-Dawley dams with proved pregnancy are purchased from Envigo (Italy). Upon arrival, rats are housed one/cage in the same room in transparent Plexiglas cages; dams are kept under standard laboratory conditions at the animal facility of ISS with water and feed available ad libitum and enrichment techniques are used. Starting from GD 7, after acclimation period, dams are randomly allocated to two experimental groups: group A (vehicle only, control) and group B orally treated with the PE/BC selected in the study 1. Dams are treated from GD 7 to GD20 during organogenesis and foetal maturation and left deliver spontaneously. After birth, pups are counted, weighted, sexed, and checked for anomalies and/or dead pups. Starting from PND 1 to PND22 dams are treated during lactational period. The dose level, selected from study 1, is calculated on the basis of the dams' bw the first treatment day, whereas during lactation is adjusted according to dam bw gain. At PND23, every pup is sexed and weighted; dams and male rats that are no longer used are managed by the ISS animal facility. F1 female rats are divided into the 5 groups as described in the Specific Aim 2. DEHP dose level is selected according to literature data to induce E-like uterine lesions.

Group size is calculated by statistical method (at least 7 rats/dose/group). F1 females are treated by gavage for 28 days (5 days/week) until sexual maturity (PND 60). The following parameters are evaluated:

- Vaginal patency checked daily starting from PND35.
- Estrus cycle checked daily from PND45 to 60. A drop of vaginal smear are collected on a slide, fixed, dried and stained by Papanicolaou method. Identification of vaginal cytology is performed by optical microscope.
- Localization and quantification of the E lesions by Magnetic Resonance Imaging (MRI) analyses performed longitudinally in anesthetized rats at PND23 and 45.

At PND60 F1 rats are anesthetized with gaseous solution of isoflurane and blood sampled by intracardiac puncture followed by humane sacrifice by exhalation of CO2. Uteri and liver are collected, weighted, divided in parts and stored in 10% buffered formalin or immediately frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C.

Blood samples are collected (PND45 and 60) in vials containing EDTA and kept on ice for 30 min. After centrifugation, plasma is collected and kept at -80°C until use for hormones and miRNA analysis.

The following parameters are evaluated:

- plasma hormones by rat specific ELISA kits (E2 and progesterone)
- miRNA in plasma. Total RNA content is extracted, quantified and reverse transcribed with the miScript II RT. Real-time PCR is performed using the miScript SYBR Green PCR, specific primers for selected miRNA individuate in blood of E patients and endogenous control, running reactions in duplicate.
- Uterus gene expression analysis by PCR (e.g. PGE2/LTB4, caspase 1, aromatase, Ki6)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

-Uterus histopathology. Fixed tissues are processed, cut into 5 microm sections and stained with H&E for light microscopy analysis. Histopathological lesion scoring is done using a 5-point grading scale. Morphometrical analysis include: - endometrium/myometrium areas to evaluate relative % of tissue components; rate between relative area occupied by glands inside the endometrium and total endometrium area, to evaluate maturation; mitotic index as number of mitotic figures/mm².

-Liver metabolomic analysis by high field NMR spectroscopy, analytes quantification/multivariate analysis by Mestre and Topspin software

-blood/uterus/liver levels of BC-metabolite by LC-DAD-ESI-MS-MS and GC-FID/GC-MS after tissue homogenization and SPE and after SPE and/or SLE for blood.

The other tissues (e.g., ovaries) that are not included in the present experimental design are sampled and stored both in 10% buffered formalin and at -80°C to deepen mechanisms and pathways.

Experimental design aim 3

Dr Massimo D'Archivio is responsible for CE.

To evaluate ex vivo the DEHP/metabolite concentration and on E primary cells the effects of the selected PEs/BCs, 60 patients with E (see statistical analysis) to be subjected to scheduled surgical procedures are enrolled by UO4.

Inclusion criteria: over 18 and less than 48 years of age; diagnosis of E; understanding of the study procedures and ability to provide informed consent to participate to the study. Exclusion criteria: clinically significant chronic diseases; psychiatric disorders; drug abuse/alcoholism within the past 5ys; supplements or probiotics use.

All the enrolled patients are asked to sign a written informed consent. A univocal alphanumeric code is assigned to each enrolled patient and to her own samples and questionnaire to ensure data anonymization.

At the time of patient evaluation, demographics and clinical data are acquired and recorded by using ad hoc designed case record forms (CRF). The study on E patients is performed according to the Good Clinical Practices.

Urine and blood samples are collected before the scheduled surgical procedures; urine are stored in phthalate-free suitable containers and sent in dry ice to UO3, which provides to the sample preparation by extraction and purification, if needed, to quantify the DEHP and metabolite concentration by LC-DAD-ESI-MS analysis. Blood samples are sent to UO1 for the global mRNA expression profile (miRNome). Small RNA analysis is performed by Next Generation Sequencing (NGS) after extraction from EDTA containing plasma samples. miRNome profile performed on plasma samples is validated for specific identified miRNAs and their possible mRNA targeting by PCR analysis and 3'UTR luciferase assay, respectively. The altered miRNA identified in plasma are evaluated in primary E cells.

Biopsies of endometriotic tissue and of eutopic endometrial tissue are obtained from the Pathology Dept. of the UO4 during the scheduled surgical procedures. Collected tissues from consenting E patients are flash frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C. They are sent to UO3 which provides to the sample preparation to quantify the DEHP and metabolite concentration within the tissue by LC-DAD-ESI-MS analysis. In addition, fresh tissues are used by UO3 to isolate primary cells for the in vitro tests carried out by UO2 in collaboration with UO1. The biopsies are transferred immediately from UO4 to UO3 by specialized courier, diced and digested with collagenase and DNase I. After neutralization with 10% DCC, digested tissues are filtered through 40 µm filter. The filter is inverted, and the backwash collected. It is centrifuged, and after trypsin-dissociation, neutralization and culture, the human endometrial epithelial cells (HEECs) are isolated. The filtrate is centrifuged, resuspended and cultured. Media are changed every 6-18 hrs to eliminate unattached HEECs and to isolate HESCs. Both primary cell lines (HEECs and HESCs) are stored in cryovials before RNA extraction; RNA is shipped on dry ice to UO2 and UO1 for the in vitro evaluation of the same signalling pathways analysed both in the other in vitro and in vivo studies.

To estimate food intake in the enrolled subjects, an interviewer-guided FFQ questionnaire is filled in within 3 days after the surgery. The interviews are conducted by expert nutritionists. Data about frequency of consumption and estimated portion sizes are recorded with electronic devices on an online database. Portion sizes are estimated allowing the patients to choose among 3 different serving sizes illustrated by color food photography atlas [Turconi-Roggi 2007]. The intake of both energy and nutrients are calculated by the WINFOOD software based on the European Institute of Oncology and INRAN



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Food Composition Tables (2000). The impact of lifestyle and dietary habits related to exposure to natural compounds and E are also evaluated.

Picture to support preliminary data

Hypothesis and significance

E is a multi-factorial disorder characterized by chronic inflammation and tissue invasion. In Italy, E affects about 3.000.000 of women in reproductive age, with a high impact for the SSN. In about 30/40% of women, E seriously impairs fertility. Clinical symptoms include chronic, cyclical or non-cyclical, pelvic pain and infertility. Women with chronic pain and infertility have as only choice surgical intervention that often produces negative effects on ovarian reservoir (already affected by E). The assisted conception involves iatrogen E2 increasing that may worsen E [Pino I et al 2023/ Maiorana A et al 2023]. Steroid responsiveness, inflammatory processes and the peritoneal environment are key factors in E pathogenesis; indeed, E2 stimulates the growth of endometriotic implants and, beyond the ovarian E2 production, E2 local synthesis exists mediated by steroidogenic enzymes as aromatase in E lesions. Moreover, E2 stimulates prostaglandins, resulting in a feed-forward mechanism of prostaglandin-mediated E2 production. In addition, resistance to progesterone ζ that acts as an anti-inflammatory agent - is evident in women with E.

Concerns are generated by the increased incidence of E at increasingly younger age and now E is considered a systemic disease affecting metabolism in liver and adipose tissue, leading to systemic inflammation, altering gene expression in the brain causing pain sensitisation and mood disorders.

The exposure to widespread environmental contaminants was indicated as a potential co-factor in E development and progression. Endocrine Disruptors (EDs) due to their targets and mechanisms of action are the most likely candidates. Moreover, several studies suggested a positive association between exposure to PH (plastics additives present in numerous daily-use products, including medical devices), or their metabolites, and the risk of E; indeed, since the 2000s, the presence of PH in human matrices of women with E has been recorded, although the understanding of the correlation between E pathophysiology and PH is still limited. Among PH, DEHP is an anti-androgen, ubiquitous PH and its metabolites interact with the E2 and peroxisome proliferator-activated receptors. DEHP causes inflammation, cytokine changes, increased oxidative stress, endometrial proliferation, and the effects induced prenatally or peri-pubertally are more rapid and irreversible.

The available therapies to treat E and the related pelvic pain are mainly based on combined oral contraceptives with NSAIDs or progestins with NSAIDs, gonadotropin-releasing hormone analogues with progestin or estroprogestins as add back therapy, aromatase inhibitors with progestin or estroprogestins as add back therapy. All of them show considerable side effects and women often search for alternative options. Furthermore, hormonal drugs work by blocking ovulation and do not allow patients, undergoing therapy, to attempt conception whereas many of them wish to become pregnant. For this reason there is an absolute lack of drugs that cure the disease while promoting fertility

The most investigated PEs/BCs for the beneficial effects towards E for their showed anti-inflammatory/anti-oxidant/proliferative, apoptotic, anti-angiogenesis/invasive, immune- and estrogen modulating activities, are the phenolic compounds including flavonoids (apigenin/hyperoside/isoquercetin) and phenolic acids (ferulic/caffeic/chlorogenic acids). Sesquiterpenes and sterols, for the wide range of biological activities, could be also of interest for application on E. Plant medicines effective in E.

The juvenile lifestage in rodents, from weaning through sexual maturity, corresponding to the peripubertal period in humans, shows unique features since it is completely independent from the maternal metabolism, and it is characterized by key processes of growth and functional maturation.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

All data of the project are managed and registered on protect Excel files, a double-check is scheduled to minimizing manual data entry errors. Periodic back up of data is carried out on secure storage devices.

Sample preparation and phytochemical analyses. Extraction and analytical methods are developed, standardized and validated according to ICH Harmonised Tripartite Guideline 2005 to obtain standardized and titrated PEs for the reproducibility of the biological data obtained. 3 independent extractions for each plant are carried out and phytochemical analysis are performed in triplicate.

In vitro studies. Data are recorded concurrently with the performance of the procedures. 3 independent experiments are carried out and all test are performed in triplicate.

Animal studies. All the relevant information are recorded for each test group. The number of female rats/group is calculated according to main relevant guidelines (ARRIVE, OECD and 3R principles) using G*Power software set a power of 0.80 and a significance level $\alpha = 0.05$. Rats are identified by subcutaneous chips transmitting the identification number (ID) via a reader to tracking software. The link between group and ID is registered in a protect Excel file handled and updated by the animal experiment coordinator. The ID is used to identify biological samples of the same rats for the blinded assessment of data. Animal health status and food consumption measurement, blood and organ collection are performed at the same hour(s) at the scheduled day.

Human study. The data collection respects the rules in force concerning data security and personal data protection; all data of E patients are anonymize by alphanumeric code. Questionnaire; an online database based are developed in the HTML-Javascript-PHP-MySQLApache framework, using open-source software, to assist the data entry and consistency check process and the data elaboration (ISS Core Facilities Service). E patient miRNome profile: small RNA data are performed by Next Generation Sequencing after extraction of EDTA containing plasma samples. Polymerase chain reaction (PCR) are run to validate the identified miRNAs in E patients.

Statistic plan

Descriptive Statistical analyses: for quantitative variables, the measures of central tendency (mean, median and mode) and dispersion (standard deviation and percentiles) are calculated. The normality of the distribution is assessed (Kurtosis and Skewness) to define if the inferential statistics can be done with parametric or non parametric tests. For qualitative variables, the frequency and the confidence intervals according to the binomial distribution are calculated. Inferential statistical analyses: for quantitative variables, according to the results of the descriptive analyses parametric or non parametric tests are applied to analyze the correlation between the outcome variables (internal exposure level) and the other predictive variables.

The number of E patients enrolled is established starting from urinary concentrations of DEHP metabolites detected in 900 Italian women, representative of the Italian female adult population (P50 (P25-P75) 26.6 (17.6-41.2) $\mu\text{g/g}$ crea) [Carli et al 2022] and considering biologically relevant an increase of 15% than the median population. Setting the experiment with one-tail α level = 0.05, and power = 0.80, 50 subjects are needed to assess a 15% significant increase of DEHP/ metabolite concentrations compared to the median female adult population. Considering a possible dropout of about 20%, a minimum of 60 E patients are enrolled.

Statistical analysis

Software STATA 16.1 (StataCorp, Texas, USA) and/or JMP 10 (SAS Institute srl, Milan, Italy) are used for data management and data analysis. Statistical significance is set at 0.05 (any different reference value are justified in the analysis report).

One-way analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Dunnett's test where applicable (in vitro). For quantitative variables, Wilcoxon -Mann-Whitney and Kruskal-Wallis, with Dunns post hoc evaluation where applicable are used to evaluate significant differences among groups (in vivo). ANOVA with Tukey post-hoc are used for MRI for E identification and chacterization (volume, thickness, localization). Multivariate analyses are applied for urinary metabolites quantification by using metaboanalyst software tool on binned spectra and/or metabolite concentrations. Principal component analysis (PCA) is used as unsupervised exploratory analysis to obtain a preliminary outlook of the data (presence of clusters or outliers). Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis (OPLS-DA) is used to increase supervised data reduction and



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

obtain the best discrimination between the groups. False discovery rate correction (FDR) is applied using the Benjamini and Hochberg method (in vivo/E patients).

Urinary and uterine DEHP metabolite levels are evaluated for their distribution by the Shapiro-Wilk test. Univariate analysis is performed to correlate DEHP levels in E patients by Person or Spearman correlation analysis according to data distribution. Multivariate analysis is performed transforming data in dichotomous variables according to the percentiles, and the predictive variables (i.e., questionnaire data). The associations between biomarker values and outcome are evaluated with logistic regression models, and log odds ratios with corresponding 95% confidence intervals are reported (E patients).

Timing of analysis data

Plant species/BCs selection/extraction/phytochemical characterization 3 months (Ms).

In vitro studies

Pharmacokinetics/organotropism in vitro test 2Ms.

Human E-like cell models setting 3Ms.

In vitro tests on human E-like cell models of evaluate proliferation/cytotoxicity/apoptosis 3Ms

Studies on human E primary cells 8Ms.

Gene/protein expression and miRNA analysis on human E-like cell models and human E primary cells 6 Ms

Data analysis 4Ms

Animal studies

TK study. Treatment 1M.

Blood and uterus PE/BC level 2Ms, 144 samples.

Data analysis 1M

Juvenile study. Dam and F1 treatment 3Ms.

Vaginal patency 1M, at least 150 checks.

Oestrus cycle 2Ms, 525 samples.

MRI 1M, 35 rats. miRNA analysis 3Ms, 70 samples for each miRNA selected.

Histological and morphometrical analysis 4Ms, 35 samples for each organ.

Uterus gene expression 3Ms, 35 samples for each gene.

Hormone serum levels 3Ms, 35 samples for hormone.

Liver metabolomic analysis 3Ms, 35 samples.

PE/BC levels in tissues 3Ms, 35 samples for each organ.

Data analysis 4Ms.

Human study

Questionnaire set up and clinician training 3Ms

E patients' enrolment and sample collection: 13 Ms, 60 patients.

Analytical determination of DEHP/metabolites on E tissue/urine 13 Ms, 120 samples.

miRNA analysis 8 Ms, 30 samples.

Questionnaire data elaboration: 13 Ms, 60 samples.

Data analysis: 8 Ms

5.6 Expected outcomes

The ex vivo study on human E primary cells allows to determine: i) the DEHP and metabolite concentration in E patients to be correlated with food and life-style data obtained by questionnaires, ii) the role of DEHP and metabolites on the same signalling pathways as analysed in in vitro and in vivo studies and iii) on the onset and evolution of E.

The in vitro studies provide data to select the most promising PE/BC and on the main signalling pathways involved in the E pathogenesis

The in vivo studies provide data on i) bioavailability and utero-tropism of the PE/BC and ii) the preventive, mitigating and protective effects of the candidate PE/BC towards the E induction and progression mediated by DEHP as environmental



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

factor.

Overall, the stepwise approach provides data and tools to develop a new natural promising strategy to mitigate the E symptoms - especially those related to impaired fertility - and to prevent and/or to protect the population - in particular, the susceptible sub- groups of peripubertal girls - from the onset of E. The final aim of the project is to help the Italian Sistema Sanitario Nazionale in the development of complementary sound alternative/preventive strategies and to postulate a plausible effective dose for carrying out future clinical studies on humans.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Unexpected morbidity/mortality of rats: additional rats are included in the protocol to obtain a sound statistical analysis of results.

Plant species/BCs acquisition with an adequate purity: supplied by companies specialized in medicinal plants or in pure HPLC/GC grade standards (purity >95%). Development of selective extraction/analytical methods for PE standardization/titration and for research of BCs and metabolites in the samples of interest.

Primary cells require specific treatments and times and the survival may be limited. The additional number of enrolled patients is sufficient to overcome this problem.

To avoid a possible dropout of the recruited patients, 20% more patients than the required statistical number are recruited. To identify possible misreporting (over- or under-reporting), dietary intake data are validated by using the European Food Safety Authority (EFSA) guidelines (Guidance on the EU Menu methodology - section Misreporting of Energy intake in dietary surveys).

5.8 Significance and Innovation

The innovativeness and the strength of this project are i) the stepwise and multidisciplinary approach combining and integrating different expertise and techniques to achieve the goals of the project, ii) the use of biopsies of eutopic and endometriotic tissue of the same patient to identify specific molecular markers and pathways, iii) the identification and characterization of the role of environmental contaminants on E pathogenesis, iv) the identification of suitable and targeted natural compounds to prevent and mitigate the impact of environmental contaminants on E pathogenesis and to counteract the side effects of conventional drugs, v) the identification and characterization of new, early, age-related biomarkers linked to DEHP exposure.

5.9 Bibliography

Bina F et al 2018 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.11.008
 Bina F et al 2019 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.11.008
 Boniface PK et al 2017 DOI: 10.1016/j.jep.2017.05.024
 Carli F et al 2022 DOI: 10.3390/ijms232416012
 Dutta S et al 2023 DOI: 10.1016/j.reprotox.2022.11.007
 Holdsworth-Carson et al 2019 DOI:10.1093/molehr/gaz006
 Kim J et al 2019 DOI: 10.12717/DR.2019.23.3.263
 Kim SH et al 2015 DOI: 10.1210/jc.2015-2478
 Maiorana A et al 2023 DOI: 10.1007/s00404-023-06942-9
 Nazir S et al 2018 DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_137_17
 Occhiuto C et al 2018 DOI: 10.4103/pm.pm_163_17
 OECD Guideline 417 DOI: 10.1787/9789264070882-en.
 Pino I et al 2023 DOI: 10.1080/13625187.2022.2128644
 Saunders PTK et al 2021 DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.041
 Shim JY et al 2019 DOI: 10.1016/j.jpap.2019.11.011



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Tassinari R et al 2021 DOI: 10.3390/ijerph18094584
 Tassinari V et al 2023 DOI: 10.3390/nu15132967
 Taylor HS et al 2021 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5
 Turconi G, Roggi C 2007. ISBN: 8886669542
 Wang PH et al 2022 DOI: 10.1016/j.tjog.2022.08.002

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

M1 Kick-off meeting

M1-5 PE/BC identification/extraction/phytochemical characterization. In vitro pharmacokinetics/organotropism

M1-3 Questionnaire/guideline setting up. Clinician training

M4-16 E patients recruitment, questionnaire administration

M6-10 In vitro studies on human E-like cells. Data analysis

M8-20 DEHP/metabolite on tissues/urine. Questionnaire data analysis. Studies on human E primary cells

M11-13 In vivo study 1. Bioavailability/uterotropism. Animal treatment, sample collection, tissue analysis. Data analysis

M11-23 Human E primary cell study . Gene/protein expression. miRNA. Data analysis

M10-17 E patient miRNA analysis

M14- 23 In vivo study 2, animal treatment, MRI, sample collection, biomarker, histopathological, liver metabolomic, miRNA, gene expression analyses, PE/BC bioavailability/uterotropism, data analysis

M16-23 Overall data analysis of E patients (DEHP/metabolites, questionnaire, miRNA)

M21-24 Overall data analysis/correlations. Final Report/Meeting

Milestones 12 month

-PEs/BCs identification/extraction/phytochemical characterization

-PEs/BCs in vitro pharmacokinetics/organotropism

-Human E-like cell models. Identification of the most active and promising PEs/BCs on molecular and cellular pathways on the human E-like cell models.

-E patient enrolment (at least 50%)

-Preliminary data on DEHP/metabolite in tissues/urine samples of E patients

-Study human E primary cells

-TK in vivo study 1 to select the most promising PE/BC for in vivo juvenile study 2

Milestones 24 month

- Conclusion of E patient enrolment

- TK study results

- Final data of questionnaires

- Final data on DEHP/metabolite in tissue/urine samples

- Final data on miRNA analysis

- Juvenile study results

- Human E primary cell study results

- Overall data analysis

Gantt chart

Gantt PNRR 2023.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

ISS UO1 Laboratories include: optical microscopes, computers and software with Image Analyzing System, Tissue processor, Thermocyclers, Perkin Elmer ELAN DRC II mass spectrometer; Micro-plate Wallac 1420 VICTOR³multilabel reader (Perkin Elmer), computers/software for data analysis; Nabi UV-Vis Nano Spectrophotometer for DNA quantification. Electrophoretic apparatus, power supply, power blotter transfer system and Chemi-Doc image analysis system. Refrigerated centrifuges, Chemical hood, pH meter, water distiller, autoclaves, analytical balance, refrigerators (+4°C), freezers (-20°C, -80°C) and liquid nitrogen tank. The MRI and NMR team of the Core Facilities Service is equipped for the in vivo MRI/MRS evaluations by Bruker Pharmascan horizontal magnet system operating at 7 T equipped with an actively shielded gradient system (max 760 mT/m, slew rate 6800 mT/m/s) with the animal facility. Image analyses will be performed by using Paravision 360. Metabolomics by HR NMR by Bruker Neo operating at 14 T. Fit for purpose software for imaging analyses and Mnova/Topspin.

IZSLT UO2 has well equipped laboratories of molecular and cellular biology, including Laminar flow hood, CO2 incubator, vacuum pump, water baths, inverted microscope; Qubit 4 Fluorometer; NanoDrop ND-1000 spectrophotometer QuantStudio Real-Time PCR Systems (Applied biosystems); Micro-plate reader SpectraMax[®] i3x (Molecular Devices), Refrigerated Centrifuges; Chemical hood, pH meter, water distiller, autoclaves, analytical balance refrigerators (+4°C), freezers (-20°C, -80°C) and liquid nitrogen tank.

UNIME UO3 has a well-equipped laboratories with HPLC: -equipped with UV-Vis detector, -with diode array and fluorescence detector, -equipped with hybrid source (APCI/ESI) and HPLC-ESI/APCI-MSn, GC-FID and GC-MS, Spectrofluorimeter, Spectrophotometer, Micro-plate UV-Vis/fluorescence reader, probe/bath sonicators, rotary evaporator, water bath, refrigerated benchtop centrifuges, chemical and biological hoods, CO2 incubator, pH meter, Milli-Q water distiller, analytical balances, refrigerators (+4°C), freezers (-20°C, -80°C), liquid nitrogen.

ARNAS UO4 is a "National Interest and Highly Specialized Hospital" (DPCM of 31 August 1993), and includes research laboratories, clinical research services and hospital assistance and serum and tissue biobank. Nursing assistance, medical care, therapeutic approaches and biostatistics/bioinformatics services are available for the accomplishment of the project

Subcontract

NO

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

Dr. Silenzi is an experienced nutritionist and dietitian. She has worked in nutrition in clinical settings and public health interventions. She has collaborated on nutrition intervention studies aimed at investigating the influence of dietary components on inflammation-associated pathologies, such as obesity and colorectal cancer, with a focus on gender differences. She will be involved in the preparation of lifestyles and eating habits questionnaires to be administered to patients with endometriosis. She will collect and enter data into the WINFOOD computer platform to assess the intake of selected dietary compounds. She will be enrolled in UO1 to develop and analyse results of the questionnaires on lifestyle and eating habits. Moreover, she will support the UO4 in the training of personnel selected for the administration of questionnaires.

Dr Riccardo Nieri expertise matches the project aims concerning the in vivo model for the hazard identification of chemicals. In particular, among the laboratory techniques, he was expert in the laboratory animal management, histopathological analysis, evaluation of cytotoxicity, oxidative stress by the following techniques: citology, histochemistry, immune histochemistry, fluorescence microscopy, western blotting, gene expression PCR, qRT-PCR, ELISA test, WB, Immunofluorescence, image data analysis. He gained also experience in statistical software and bioinformatic tools. He will be enrolled in UO1 to support and collaborate in the in vivo studies, in the analysis of the animal samples and in the data elaboration.

Dr. Valentina Monteleone, research fellow, expert in cellular and molecular biology techniques, preparation of culture media, expansion and treatment of primary and immortalized cell lines, transfection and cell culture infection, protein extraction from tissue and cell pellets, SDS-page, Western Blotting, immunofluorescence, immunocyto-histochemistry, polysomal gradients, S35 Incorporation assay, MTT/MTS assay, TUNEL assay, mini, midi, maxi-prep, preparation and manipulation of



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

bacterial cultures, cloning. Moreover, she was expert in the nucleic acid extraction, nucleic acid separation on agarose gel, PCR, RT-PCR, real-time PCR. She will be enrolled in UO1 to collaborate in the in vitro studies and support the UO2 in the ex vivo studies.

Dr. Chiara Vilella, research fellow, expert in separation by density gradient of mononuclear cells, MACS technology separation of CD138 + cell fraction, DNA and RNA extraction, PCR, RT-PCR, qPCR, human cells growth, nuclear and cytoplasmic fractionation, immunocytochemistry, cell proliferation assay, immunoblotting, flow cytometry, cytogenetics, karyotype, mass spectrometry. Moreover, she is an expert in data analysis: MALDI-TOF/TOF, Xcalibur, Chromeleon, Proteome Discovery, CytoVision. She will be enrolled in UO3 to perform phytochemical analysis of PEs/BCs and support UO2 in the in vitro/ex vivo analyses.

Dr Maria Clara Leoni, free clinician in gynecology and obstetrics assists in the recruitment of patients with endometriosis to be subjected to surgical intervention. Specifically, she provides patients with information about the study and ask for informed consent to use their tissues to carry out the scientific activities of the research project and she administer lifestyle and eating habit questionnaires in collaboration with UO1. Moreover, she takes care of surgical specimen collection and shipment.

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

What is already know about this topic?

PH and DEHP are risk factors for E in endometrial cells. Chronic/low dose DEHP exposure alters cell proliferation and steroid hormone receptors localization in mouse endometrium. Animal models showed that PH may disrupt the female reproductive system and induce alterations in pathways linked to E induction/progression [Kim J et al 2019/Kim SH et al 2015]. DEHP exposure induced effects relevant for E pathogenesis in juvenile rats [Tassinari R et al 2021]. The most investigated PEs/BCs for the beneficial effects towards E are the phenolic compounds including flavonoids (apigenin/hyperoside/isoquercetin) and phenolic acids (ferulic/caffeic/chlorogenic acids); sesquiterpenes and sterols, for wide range of biological activities, could be of interest for application on E [Bina F et al 2018/Boniface PK et al 2017/Occhiuto C et al 2018] showing anti-inflammatory/anti-oxidant/proliferative/apoptotic, anti-angiogenesis/invasive, immune- and estrogen modulating activities [Bina F et al 2019].

Details on what is already know about this topic

E is a high-impact estrogen (E2)-dependent chronic disease, characterized by extrauterine endometrial tissue. Genetic, hormonal, and immunological factors are involved in E multifactorial aetiology, and inflammation is an essential feature. The available therapies to treat E and the related pelvic pain are often based on hormonal drugs that work by blocking ovulation and do not allow patients, undergoing therapy, to attempt conception, but to date no alternative or complementary strategy has been identified yet. For this reason, therapies that cure the disease while promoting fertility are needed. Several phenolic compounds, sesquiterpenes and sterols are investigated for their beneficial effects towards E due to the anti-inflammatory/anti-oxidant/proliferative, apoptotic, anti-angiogenesis/invasive, immune- and estrogen modulating activities [Tassinari V. et Al. 2023].

What this reasearch adds?

The project provides robust data on a) the mode of action and activity and efficacy of PEs/BCs in human cell lines and in primary human E cells in comparison to the traditional, most used NSAIDs drugs, b) the association between exposure to PH and induction of E during critical phases of development, c) the potential preventive/protective effects of PEs/BCs on E induction, and d) the potential mitigating effects of PEs/BCs on E symptoms. The stepwise approach and the MRI longitudinal study allow to fulfil the 3R rules on animal welfare ensuring the use of a reliable number of animals for a sound statistical analysis of data. The project helps to identify new and targeted preventive measures to reduce the exposure to contaminants at population level. The mitigating effects of PEs/BCs on E symptoms can be able to support the development and use of innovative and more efficient novel therapies with reduced side effects to be used as complementary tool to conventional drugs.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Details on what this research adds

This study could provide important information on the role of the environmental endocrine disruptor in the onset and evolution of E, using DEHP as model compound due to its mode of action. Data coming from the analysis of the molecular characteristics of the eutopic and endometriotic tissue from the biopsies of same patient provides key information on E mechanisms and pathways not elucidated yet. The analysis of food and lifestyle questionnaire administered to the subjects enrolled in the study supports the evaluation of potential intake of PEs/BCs in the diet to set appropriate intervention. The results obtained from the animal model clarifies the role of DEHP in the onset and progression of E identifying early, specific markers to be translated to clinical practice. Overall correlation of data allows better exploiting resources and activities to reach the goals of the whole project.

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

The outcomes of the multidisciplinary approach provide scientific tool for the development of new molecules to support the treatment of E and to promote fertility, and useful/sound data for setting preventive measures of risk reduction with the aim of limiting the impact of the E costs on SSN. Integration/interpretation of data are used to obtain a protocol for the management/reduction of risks of E disease derived from ED exposure and to implement novel preventive and intervention strategies based on the support of supplements of natural origin. Scientific-based policy of reduction of exposure to PH could contribute to lower the E impact in the population, a big challenge for the next future, and it represents the basis for the elaboration of preventive measures focused on susceptible populations sub-group as peripubertal girls. This group represents a key target for E prevention in order to reduce the impact on SSN of future problems due to impaired fertility linked to E.

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

The data of the project helps to elucidate specific molecular targets and pathways to select appropriate PEs/BCs to be used to set innovative therapies. In the view of precision clinical therapies specifically tailored on patient need, combining data from the ex vivo tests on cell derived from biopsies of E patient with in vitro and in vivo results, the project allows to provide data for the development of new concepts in the E therapies with natural compounds as central tool to overcome E-related symptoms. This can lead to a substantial support to the national health system SSN in term of: i) improving the patient's compliance, reducing the side effects of drugs, ii) reducing the secondary problems linked to impaired fertility.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

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 | 202.797,75 | 202.797,75 | not permitted | 0,00 |
| 2 Researchers' Contracts | 400.000,00 | 0,00 | 400.000,00 | 40,00 |
| 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 | 434.429,91 | 0,00 | 434.429,91 | 43,44 |
| 3c Model Costs | 9.130,84 | 0,00 | 9.130,84 | 0,91 |
| 4 Subcontracts * | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 Patient Costs | 30.000,00 | 0,00 | 30.000,00 | 3,00 |
| 6 IT Services and Data Bases | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 Travels | 17.500,00 | 0,00 | 17.500,00 | 1,75 |
| 8 Publication Costs | 12.000,00 | 0,00 | 12.000,00 | 1,20 |
| 9 Dissemination | 16.939,25 | 0,00 | 16.939,25 | 1,69 |
| 10 Overheads * | 70.000,00 | 0,00 | 70.000,00 | 7,00 |
| 11 Coordination Costs | 10.000,00 | 0,00 | 10.000,00 | 1,00 |
| Total | 1.202.797,75 | 202.797,75 | 1.000.000,00 | 100,00 |

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

Report the Co-Funding Contributor:

NA

| Budget Justification | |
|---------------------------------|--|
| 1 Staff Salary | Share of the salaries of permanent staff involved in the project |
| 2 Researchers' Contracts | Acquisition of young researchers at fixed-term or fellow basis for the realization of the project (as indicated in the project AS, RN, VM, CV and MCL). Fellowship in the field of sample preparation and phytochemical analyses |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | - |
| 3a.2 Equipment (buying) | - |
| 3b Supplies | Reagents, chemicals, kits, disposable materials for the use described in in vivo/in vitro/ex vivo studies, for chemical, biological analyses and human sample collection, animal diets |
| 3c Model Costs | Rats and cell lines |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| | |
|------------------------------|---|
| 4 Subcontracts | - |
| 5 Patient Costs | Patient insurance. Costs related to shipment of human samples. Informative documents and questionnaire printing |
| 6 IT Services and Data Bases | - |
| 7 Travels | Expenses for participation to meetings/Conferences related to the project |
| 8 Publication Costs | Costs for the publication of the data obtained from the project in international open access journals |
| 9 Dissemination | Registration fees for conferences relating to the topic addressed by the project; cost for organization of the final project workshop |
| 10 Overheads | General and administrative expenses for the realization of the project |
| 11 Coordination Costs | Costs related to shipments of biological samples and other materials between the 4 UO, various expenses related to meetings of the staff involved in the project, etc |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Proposed total budget UO1 Institution: Istituto Superiore di Sanita' (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 | 113.629,00 | 113.629,00 | not permitted | 0,00 |
| 2 Researchers' Contracts | 160.000,00 | 0,00 | 160.000,00 | 39,22 |
| 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 | 185.309,16 | 0,00 | 185.309,16 | 45,42 |
| 3c Model Costs | 5.130,84 | 0,00 | 5.130,84 | 1,26 |
| 4 Subcontracts | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 Patient Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 IT Services and Data Bases | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 Travels | 8.000,00 | 0,00 | 8.000,00 | 1,96 |
| 8 Publication Costs | 3.000,00 | 0,00 | 3.000,00 | 0,74 |
| 9 Dissemination | 8.000,00 | 0,00 | 8.000,00 | 1,96 |
| 10 Overheads | 28.560,00 | 0,00 | 28.560,00 | 7,00 |
| 11 Coordination Costs | 10.000,00 | 0,00 | 10.000,00 | 2,45 |
| Total | 521.629,00 | 113.629,00 | 408.000,00 | 100,00 |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

| Budget Justification | |
|---------------------------------|---|
| 1 Staff Salary | Share of the salaries of permanent staff involved in the project |
| 2 Researchers' Contracts | Acquisition of young researchers on a fixed-term basis in field of nutrition/diet and in vivo toxicology for the realization of the project (as indicated AS, RN) |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | - |
| 3a.2 Equipment (buying) | - |
| 3b Supplies | Animal drugs and feed, stuff for tissue processing; laboratory disposable materials; ELISA kits; Reagent, chemicals and kits for gene expression, miRNA, metabolomic, MRI analyses for in vivo/in vitro/ex vivo experimental activities; computer consumables |
| 3c Model Costs | Rats and cell lines |
| 4 Subcontracts | - |
| 5 Patient Costs | - |
| 6 IT Services and Data Bases | - |
| 7 Travels | Expenses for the participation to work meetings/Conferences related to the project or for the training of young researchers involved in the project |
| 8 Publication Costs | Costs for the publication of the data obtained from the project in international open access journals |
| 9 Dissemination | Registration fees for conferences related to the topic addressed by the project; cost for organization of the final project workshop |
| 10 Overheads | General and administrative expenses for the realization of the project |
| 11 Coordination Costs | Costs related to shipment of biological samples and other materials between the 4 UO, various expenses related to meetings of the staff involved in the project, etc. |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Proposed total budget UO2 Institution: Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana (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 | 29.000,00 | 29.000,00 | not permitted | 0,00 |
| 2 Researchers' Contracts | 80.000,00 | 0,00 | 80.000,00 | 41,67 |
| 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 | 89.120,75 | 0,00 | 89.120,75 | 46,42 |
| 3c Model Costs | 4.000,00 | 0,00 | 4.000,00 | 2,08 |
| 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 | 2.500,00 | 0,00 | 2.500,00 | 1,30 |
| 8 Publication Costs | 1.000,00 | 0,00 | 1.000,00 | 0,52 |
| 9 Dissemination | 1.939,25 | 0,00 | 1.939,25 | 1,01 |
| 10 Overheads | 13.440,00 | 0,00 | 13.440,00 | 7,00 |
| 11 Coordination Costs | not permitted | not permitted | not permitted | 0,00 |
| Total | 221.000,00 | 29.000,00 | 192.000,00 | 100,00 |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Budget Justification

| | |
|---------------------------------|---|
| 1 Staff Salary | Share of the salaries of permanent staff involved in the project |
| 2 Researchers' Contracts | A young cellular and molecular biologist researcher to be acquired with a fixed-term contract for the duration of the project (VM) |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | - |
| 3a.2 Equipment (buying) | - |
| 3b Supplies | Consumables/chemicals/reagents for cell and molecular biology/kits for in vitro and ex-vivo |
| 3c Model Costs | cell lines |
| 4 Subcontracts | - |
| 5 Patient Costs | - |
| 6 IT Services and Data Bases | - |
| 7 Travels | Expenses for the participation to work meetings/Conferences related to the project or for the training of young researchers involved in the project |
| 8 Publication Costs | Costs for the publication of the data obtained from the project in international open access journals |
| 9 Dissemination | Registration fees for conferences related to the topic addressed by the project |
| 10 Overheads | General and administrative expenses for the realization of the project |
| 11 Coordination Costs | - |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Proposed total budget UO3 Institution: Università 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 | 40.168,75 | 40.168,75 | not permitted | 0,00 |
| 2 Researchers' Contracts | 80.000,00 | 0,00 | 80.000,00 | 33,33 |
| 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 | 130.200,00 | 0,00 | 130.200,00 | 54,25 |
| 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 | 1,67 |
| 8 Publication Costs | 5.000,00 | 0,00 | 5.000,00 | 2,08 |
| 9 Dissemination | 4.000,00 | 0,00 | 4.000,00 | 1,67 |
| 10 Overheads | 16.800,00 | 0,00 | 16.800,00 | 7,00 |
| 11 Coordination Costs | not permitted | not permitted | not permitted | 0,00 |
| Total | 280.168,75 | 40.168,75 | 240.000,00 | 100,00 |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Budget Justification

| | |
|---------------------------------|---|
| 1 Staff Salary | Share of the salaries of permanent staff involved in the project |
| 2 Researchers' Contracts | Acquisition of a young researcher fellow in the field of primary cell preparation and DEHP tissues analysis (as indicated CV) and fellowship in the field of sample preparation and phytochemical analyses for the realization of the project |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | - |
| 3a.2 Equipment (buying) | - |
| 3b Supplies | Consumables, chemicals, reagents for chemical and biological analyses; LC and GC grade standards, LC-MS and GC-MS grade solvents, solid phase extraction (SPE) and supported liquid extraction (SLE) columns, LC and GC columns |
| 3c Model Costs | - |
| 4 Subcontracts | - |
| 5 Patient Costs | - |
| 6 IT Services and Data Bases | - |
| 7 Travels | Expenses for the participation to meetings and conferences related to the project or for the training of young researchers involved in the project |
| 8 Publication Costs | Open access fee |
| 9 Dissemination | Registration fees for conferences relating to the topic addressed by the project. |
| 10 Overheads | General and administrative expenses for the realization of the project |
| 11 Coordination Costs | - |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Proposed total budget UO4 Institution: A.R.N.A.S. Ospedale Civico - Palermo (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 | 20.000,00 | 20.000,00 | not permitted | 0,00 |
| 2 Researchers' Contracts | 80.000,00 | 0,00 | 80.000,00 | 50,00 |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3a.2 Equipment (buying) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3b Supplies | 29.800,00 | 0,00 | 29.800,00 | 18,62 |
| 3c Model Costs | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 Subcontracts | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 Patient Costs | 30.000,00 | 0,00 | 30.000,00 | 18,75 |
| 6 IT Services and Data Bases | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 Travels | 3.000,00 | 0,00 | 3.000,00 | 1,88 |
| 8 Publication Costs | 3.000,00 | 0,00 | 3.000,00 | 1,88 |
| 9 Dissemination | 3.000,00 | 0,00 | 3.000,00 | 1,88 |
| 10 Overheads | 11.200,00 | 0,00 | 11.200,00 | 7,00 |
| 11 Coordination Costs | not permitted | not permitted | not permitted | 0,00 |
| Total | 180.000,00 | 20.000,00 | 160.000,00 | 100,00 |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Budget Justification

| | |
|---------------------------------|---|
| 1 Staff Salary | Share of the salaries of permanent staff involved in the project |
| 2 Researchers' Contracts | A young gynecology and obstetrics assist to be acquired with a fixed-term contract for the duration of the project (MCL) |
| 3a.1 Equipment (Leasing - Rent) | - |
| 3a.2 Equipment (buying) | - |
| 3b Supplies | kits and disposable materials (e.g. tips, gloves, tubes) phthalate free for human sampling collection (uterine tissue, urine, blood) |
| 3c Model Costs | - |
| 4 Subcontracts | - |
| 5 Patient Costs | Patient insurance. Costs related to shipment of human samples. Informative documents and questionnaire printing |
| 6 IT Services and Data Bases | - |
| 7 Travels | Expenses for the participation to work meetings/Conferences related to the project or for the training of young researchers involved in the project |
| 8 Publication Costs | Costs for the publication of the data obtained from the project in international open access journals |
| 9 Dissemination | Registration fees for conferences relating to the topic addressed by the project |
| 10 Overheads | General and administrative expenses for the realization of the project |
| 11 Coordination Costs | - |



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanità' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Principal Investigator Data

Cognome: MARANGHI
Nome: FRANCESCA
Genere: F
Codice fiscale: MRNFNC64E64H501P
Documento: Carta d'identità, Numero: CA07892FS
Data di nascita: 24/05/1964
Luogo di nascita: Roma
Provincia di nascita: RM
Indirizzo lavorativo: Viale Regina Elena 299
Città: Roma
CAP: 00161
Provincia: RM
Email: francesca.maranghi@gmail.com
Altra email: francesca.maranghi@iss.it
Telefono: +393396184001
Altro telefono: 3396184001
Qualifica: Ricercatore
Struttura: Centro di Riferimento per la Medicina di Genere
Istituzione: Istituto Superiore di Sanità
Datore/ente di lavoro? Yes
Datore/ente di lavoro SSN? Yes
Nome datore/ente di lavoro non SSN:
Nome istituzione SSN: Istituto Superiore di Sanità
Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

| | |
|---|---|
| Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377662 | Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari |
| Applicant Institution: Istituto Superiore di Sanita' | Applicant/PI Coordinator: MARANGHI FRANCESCA |

Project validation result

Message: Success

