Cronoprogramma di attuazione				
Milestone	*Descrizione Milestone*	*Annualità 1* Anno 2027	*Annualità 2* Anno 2028	*Annualità 3* Anno 2029
MS1	Disease – Avvio dei programmi terapeutici e diagnostici nei tre assi di malattia (WP1-WP3) Asse cardiometabolico: costituzione delle coorti diabete (UNIPD con RNA&GTC) e fragilità immunitaria (UNIPD con AGE-It) con processamento SOP di plasma e vescicole extracellulari, avvio del trattamento sistemico con tASO in topi anziani wild-type, avvio dello screening miRNA su organoidi muscolari umanizzati, del drug screen su MYTHO e del profiling single-nucleus multiome/spatial del muscolo sarcopenico, avvio dello sviluppo delle formulazioni SIRMICA per il rilascio cellula- e organo-specifico con la rete AGE-It. Asse oncologico: adattamento della formulazione GMP liofilizzata di THE-0504 alla ricostituzione intranasale e avvio della caratterizzazione MAD (Thena Biotech), produzione cell-free di ferritina a bassissimo contenuto di endotossine (UNIROM), definizione del piano di sviluppo non clinico, avvio dei dataset WSI/spatial-RNA FFPE (UNIPD, UNIROM). Asse neurologico: prioritizzazione dei candidati RNA per ALS/FTD (aptameri, ASO, SINEUP) e pannello di modelli 2D, 3D, brain-on-chip e organoidi (UNIGE con RNA&GTC e MNESYS), studio chemogenetico Trk di Dompè su organoidi cerebrali, armonizzazione dei dataset multimodali, esplorazione dei protocolli di esercizio robot-assistito attivi nella rete dei partner Fit4MedRob e sviluppo del relativo dossier e delle attività, al fine di validare	Completamento M12		
MS2	Tecnologie – Progettazione delle piattaforme di produzione RNA e di rilascio locale (WP4) Definizione dell'architettura del workflow di produzione LNP/NP e fill-finish (unit operations, selezione tecnologie, configurazione apparecchiature) da parte di UNINA e Pierrel, avvio installazione e IQ/OQ nella RNA Formulation & Fill-Finish Facility; ingegnerizzazione dei nanocarrier e screening formulativo per le vie intra-articolare (UNINA-UNIPD), corneale (UNINA-Dompè) e parodontale (UNINA-Pierrel); progettazione delle guide RNA circolari e lineari per l'editing sito-diretto e avvio delle prime campagne DoE (trascrizione/ligazione in vitro e sintesi chimica). Verifica: D4.2.1 (M12).	Completamento M12		
MS3	Valorizzazione – Attivazione della pipeline di valorizzazione, della governance e del programma formativo (WP5-WP6) Mappatura degli output WP1-WP4 da parte di Bio4Dreams con WP leader e rappresentanti degli Hub, avvio dei workshop di imprenditorialità scientifica e trasferimento tecnologico; piattaforma digitale condivisa di gestione e rendicontazione, Risk Management Plan, Piano di Comunicazione e Disseminazione (RNA&GTC con AGE-It, MNESYS e Fit4MedRob), Piano formativo (MNESYS); primo Cross-Pole Innovation Forum. Verifica: D6.1.1 (M6), D6.2.1 (M6), D6.3.1 (M9), D6.1.2 (M12), D5.1.1 (M12).	Completamento M12		
MS4	Disease – Proof-of-concept preclinica e validazione di candidati e biomarcatori (WP1-WP3) Asse cardiometabolico: validazione preclinica delle piattaforme di rilascio mirato di SIRMICA; firme di miRNA circolanti per la stratificazione del diabete validate in coorti indipendenti; dataset multi-omici su coorti di invecchiamento, IEI ed ematopoiesi clonale; completamento del trattamento con tASO; modulatori di MYTHO e miRNA regolatori della massa muscolare; readout complementari di Bio4Dreams (Shared Labs) su Azioni 1.1 e 1.2; avanzamento verso TRL 3. Asse oncologico: caratterizzazione completa della somministrazione MAD; completamento dello studio non clinico intranasale a dosi ripetute di THE-0504 in modelli rilevanti (incluso primate non umano) con dati di fattibilità, tollerabilità locale e sicurezza (tessuti nasali e organi bersaglio del SNC); selezione dei biomarcatori RNA candidati per il glioblastoma; dataset WSI/spatial-RNA e classificatore tissue-state basato su foundation model. Asse neurologico: validazione multiscala dei candidati ALS/FTD da colture 2D a 3D e organoidi con ranking fenotipico, trascrittomico ed elettrofisiologico, mappatura modello-paziente e analisi transdiagnostiche, biomarcatori exercise-responsive nella rete dei partner Fit4MedRob. Verifica: D1.1.1, D1.2.1, D1.3.1,		Completamento M24	
MS5	Tecnologie – Qualifica della piattaforma produttiva e ottimizzazione delle formulazioni locali (WP4) Completamento della qualifica IQ/OQ/PQ e del process design (UNINA, Pierrel); definizione di CQA/CPP/CMA e mappatura del design space via DoE con avvio del trasferimento laboratorio-pilota; ottimizzazione delle tre formulazioni con caratterizzazione CQA completa, cinetiche di rilascio, uptake cellulare e bioattività: SIRMICA-LNP in idrogel poloxamer/HA (UNINA-UNIPD), nanoparticelle RNA corneali (UNINA-Dompè), matrici mucoadesive alginato/HA per la via parodontale (UNINA-Pierrel); protocolli di produzione ottimizzati per guide RNA circolari e lineari e pacchetto analitico in formato GMP; piattaforme a TRL 4-5. Verifica: D4.1.1 (M15), D4.3.1 (M18), D4.2.2 (M24).		Completamento M24	
MS6	Valorizzazione – Selezione e benchmarking degli asset valorizzabili e sviluppo del capitale umano (WP5-WP6) Schede di assessment e selezione degli output a maggiore potenziale (≥3 asset valorizzabili), conclusione del ciclo di workshop (incluso webinar sulla costituzione di start-up), benchmarking scientifico, brevettuale e di mercato con il supporto di AGE-It (intelligence demografica e Silver Economy); consolidamento IP e sviluppo del business model dello spin-off del TT Hub UNINA; seminari, masterclass accreditate ECM e servizio di placement; secondo Cross-Pole Innovation Forum e attività di stakeholder engagement; aggiornamento del risk register e del piano di spesa, rendicontazione del primo periodo.		Completamento M24	
MS7	Disease – Raggiungimento dei TRL target e pacchetti traslazionali verso la clinica (WP1-WP3) Asse cardiometabolico: valutazione terapeutica di SIRMICA e biomarcatori traslazionali; algoritmi clinici basati su miRNA e strumenti di stratificazione; validazione dei biomarcatori di fragilità immunitaria; analisi integrate tASO; atlante multi-omico e trattamenti RNA nella sarcopenia; programmi WP1 a TRL 5-6. Asse oncologico: pannello di biomarcatori RNA e workflow analitico per la profilazione e stratificazione dei pazienti con glioblastoma; gap analysis regolatoria, razionale di dose-escalation e piano di sviluppo clinico integrati nella roadmap traslazionale; pacchetto di traslazione clinica biomarker-enabled per THE-0504 intranasale (TRL 7), con readout complementari di Bio4Dreams (uptake CD71/ferritina, vescicole extracellulari); firme di stratificazione FFPE-deployable. Asse neurologico: dossier del portafoglio RNA per ALS/FTD e dei sistemi modello, analisi omiche integrate e di neurodegenerazione regionale, framework di stratificazione dei pazienti (lead a TRL 4-5, pipeline di stratificazione a TRL 5). Complessivamente: ≥5 programmi avanzati di almeno un livello TRL e ≥3 pipeline di biomarcatori/stratificazione validate. Verifica: D2.3.1 (M30); D1.1.2, D1.2.2, D1.3.2, D1.4.2, D1.5.3, D1.5.4, D2.2.2, D2.3.2, D2.4.2, D3.1.1, D3.1.2, D3.2.1, D3.2.2, D3.3.2 (M36).			Completamento M36
MS8	Tecnologie – Validazione del workflow GMP-aligned e trasferimento tecnologico (WP4) Consolidamento del framework CQA/CPP e della documentazione di scale-up laboratorio-pilota (UNINA, Pierrel); validazione di processo e qualifica del fill-finish asettico secondo EU GMP Annex 1 (cleaning e filter validation); dossier di trasferimento tecnologico; ≥1 workflow GMP-aligned su scala pilota (TRL 5-6); stabilità, manufacturability, IP landscape e roadmap di sviluppo per le tre piattaforme di rilascio locale (≥3 piattaforme validate, TRL 5-6); pacchetto analitico delle guide RNA validato con dati funzionali di editing su linee cellulari e modelli patient-derived (TRL 4). Verifica: D4.1.2 (M27), D4.1.3, D4.2.3, D4.3.2 (M36).			Completamento M36
MS9	Valorizzazione – Demo Day, avvio dello spin-off del TT Hub e chiusura del progetto (WP5-WP6) Deep-dive e next steps sugli asset selezionati, mentorship mirata e preparazione dei pitch (≥3 asset in percorsi di mentorship e business development), Demo Day con stakeholder industriali, finanziari e clinici Life Sciences e follow-up strutturato; avvio dello spin-off del TT Hub UNINA con portafoglio di servizi definito e roadmap post-finanziamento; evento finale di disseminazione (Cross-Pole Innovation Forum M36); report su formazione e impatto (≥80 ricercatori, clinici e tecnici formati); rendicontazione tecnica e finanziaria finale. Verifica: D5.3.2 (M27), D5.4.1 (M33), D5.4.2, D6.2.2, D6.2.3, D6.2.4, D6.3.2, D6.3.3 (M36).			Completamento M36

Cronoprogramma	M1-M12 (MS1, MS2, MS3)	M13-M24 (MS4, MS5, MS6)	M25-M36 (MS7, MS8, MS9)		
Piano dei costi	**Annualità 1 - Anno 2027**	**Annualità 2 - Anno 2028**	**Annualità 3 - Anno 2029**		**Totale**
Milestone	**MS1, MS2, MS3**	**MS4, MS5, MS6**	**MS7, MS8, MS9**		
RNA&GTC (Soggetto Proponente)	**158.598,00 €**	**135.941,14 €**	**158.598,00 €**		**453.137,14 €**
Ricerca Industriale	- €	- €	- €		- €
Sviluppo Sperimentale	- €	- €	- €		- €
Poli d'Innovazione	158.598,00 €	135.941,14 €	158.598,00 €		453.137,14 €
MNESYS (Soggetto Attuatore)	**67.421,09 €**	**78.657,94 €**	**78.657,94 €**		**224.736,96 €**
Ricerca Industriale	- €	- €	- €		- €
Sviluppo Sperimentale	- €	- €	- €		- €
Poli d'Innovazione	67.421,09 €	78.657,94 €	78.657,94 €		224.736,96 €
AGE-it (Soggetto Attuatore)	**74.163,20 €**	**74.163,20 €**	**76.410,57 €**		**224.736,96 €**
Ricerca Industriale	- €	- €	- €		- €
Sviluppo Sperimentale	- €	- €	- €		- €
Poli d'Innovazione	74.163,20 €	74.163,20 €	76.410,57 €		224.736,96 €
Fit4MedRob (Soggetto Attuatore)	**61.128,45 €**	**45.846,34 €**	**45.846,34 €**		**152.821,13 €**
Ricerca Industriale	- €	- €	- €		- €
Sviluppo Sperimentale	- €	- €	- €		- €
Poli d'Innovazione	61.128,45 €	45.846,34 €	45.846,34 €		152.821,13 €
Dompé farmaceutici S.p.A. (Soggetto Esecutore)	**227.544,38 €**	**295.090,42 €**	**251.161,53 €**		**773.796,33 €**
Ricerca Industriale	169.831,92 €	194.093,63 €	121.308,52 €		485.234,07 €
Sviluppo Sperimentale	57.712,45 €	100.996,79 €	129.853,02 €		288.562,26 €
Poli d'Innovazione	- €	- €	- €		- €
Bio4Dreams S.p.A. (Soggetto Esecutore)	**235.504,02 €**	**279.987,01 €**	**231.175,05 €**		**746.666,08 €**
Ricerca Industriale	181.859,31 €	137.395,91 €	81.315,95 €		400.571,16 €
Sviluppo Sperimentale	53.644,71 €	142.591,11 €	149.859,10 €		346.094,92 €
Poli d'Innovazione	- €	- €	- €		- €
Università degli Studi di Napoli Federico II - UNINA (Soggetto Esecutore)	**118.121,75 €**	**165.721,03 €**	**161.136,40 €**		**444.979,18 €**
Ricerca Industriale	98.165,10 €	85.894,47 €	61.353,19 €		245.412,76 €
Sviluppo Sperimentale	19.956,64 €	79.826,57 €	99.783,21 €		199.566,42 €
Poli d'Innovazione	- €	- €	- €		- €
Università degli Studi di Padova - UNIPD (Soggetto Esecutore)	**113.402,27 €**	**155.742,72 €**	**175.834,20 €**		**444.979,19 €**
Ricerca Industriale	73.219,30 €	85.422,52 €	85.422,52 €		244.064,34 €
Sviluppo Sperimentale	40.182,97 €	70.320,20 €	90.411,68 €		200.914,85 €
Poli d'Innovazione	- €	- €	- €		- €
Università degli Studi di Genova - UNIGE (Soggetto Esecutore)	**113.627,01 €**	**155.742,72 €**	**175.609,46 €**		**444.979,19 €**
Ricerca Industriale	73.893,51 €	86.209,10 €	86.209,10 €		246.311,71 €
Sviluppo Sperimentale	39.733,50 €	69.533,62 €	89.400,37 €		198.667,48 €
Poli d'Innovazione	- €	- €	- €		- €
Sapienza Università di Roma (Soggetto Esecutore)	**125.538,07 €**	**155.742,72 €**	**163.698,41 €**		**444.979,19 €**
Ricerca Industriale	85.265,20 €	85.265,20 €	73.084,46 €		243.614,87 €
Sviluppo Sperimentale	40.272,86 €	70.477,51 €	90.613,94 €		201.364,32 €
Poli d'Innovazione	- €	- €	- €		- €
Pierrel S.p.A. (Soggetto Esecutore non PNRR)	**258.559,87 €**	**290.472,52 €**	**197.094,31 €**		**746.126,71 €**
Ricerca Industriale	234.625,39 €	234.625,39 €	117.312,69 €		586.563,47 €
Sviluppo Sperimentale	23.934,49 €	55.847,13 €	79.781,62 €		159.563,24 €
Poli d'Innovazione	- €	- €	- €		- €
Thena Biotech (Soggetto Esecutore non PNRR)	**224.377,38 €**	**310.946,06 €**	**187.430,63 €**		**722.754,07 €**
Ricerca Industriale	202.937,48 €	260.919,61 €	115.964,27 €		579.821,36 €
Sviluppo Sperimentale	21.439,91 €	50.026,45 €	71.466,36 €		142.932,71 €
Poli d'Innovazione	- €	- €	- €		- €
TOT Previsioni di spesa	**1.777.985,48 €**	**2.144.053,81 €**	**1.902.652,83 €**		**5.824.692,13 €**

Piano delle erogazioni	**I anticipazione pari a 80 %**	**II anticipazione 10 %**		**Saldo 10%**	**5.824.692,13 €**	COSTO
	3.831.198,52 €	**478.899,82 €**		**478.899,82 €**	**4.788.998,15 €**	AGEVOLAZIONE