

**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 Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Lombardia** e il Principal Investigator della ricerca **BARBARA BORRONI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Proof of concept (PoC)** con codice progetto **PNRR-POC-2022-12376021**, dal titolo **Brain synchronization to treat early stage Alzheimer Disease - BrainSync-AD**;

**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;

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 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 relativa tabella ha previsto ai punti 2.1.1 - proof of concept, 2.1.2 – tumori e malattie rare e 2.1.3 – malattie altamente invalidanti, 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;

VISTO il I° avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, pubblicato sul sito web del Ministero della salute il 20 aprile 2022 e sulla gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, sulle seguenti tematiche: Proof of concept (PoC), Malattie Rare (MR) con esclusione dei tumori rari, Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);

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 PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTO l'art. 7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ove vengono individuati gli uffici in cui si articola la Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, indicando le specifiche competenze assegnate agli uffici 3 e 4 della stessa;

VISTO il decreto direttoriale del 1° marzo 2022, registrato dall'Ufficio Centrale di Bilancio in data 4 marzo 2022, al n. 247, con il quale il Dott. Gaetano Guglielmi è stato autorizzato, tra l'altro, all'esercizio del potere di spesa e l'ordine di servizio con il quale è stato delegato alla sottoscrizione delle convenzioni per i progetti risultati vincitori nel bando PNRR;

VISTO il decreto direttoriale del 14 dicembre 2022 contenente l'individuazione del Dott. Gaetano Guglielmi quale soggetto firmatario per il Ministero di tutte le convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui agli avvisi pubblici nell'ambito del PNRR;

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma WorkFlow della ricerca in data 13 dicembre 2022 con il quale è stato comunicato 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 dal dott. Gaetano Guglielmi/ – Direttore dell'Ufficio 3 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "DGRIC")

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Giovanni Pavesi** in qualità di legale rappresentante del **Regione Lombardia**, codice fiscale **80050050154** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **BARBARA BORRONI** (codice fiscale **BRRBBR74D47D918G**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-POC-2022-12376021** dal titolo **Brain synchronization to treat early stage Alzheimer Disease - BrainSync-AD**

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 **Regione Lombardia** codice fiscale **80050050154**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **BARBARA BORRONI**, codice fiscale **BRRBBR74D47D918G**

#### **Art. 3 Oggetto**

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-POC-2022-12376021** dal titolo **Brain synchronization to treat early stage Alzheimer**

**Disease - BrainSync-AD**, 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 dall'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 20 maggio 2023, 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 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 rappresentante e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER del progetto 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 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 Direzione geniale della ricerca e dell'innovazione in sanità 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 **820.000,00€** (Euro **ottocentoventimila/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, 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 dall'Avviso per le varie voci di costo, che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate, al netto di eventuali economie riscontrate sul finanziamento assegnato e sulle sole spese eleggibili, dopo verifica da parte del Ministero;
- 9) garantire, nel caso in cui si faccia ricorso alle procedure di appalto, il rispetto di quanto previsto dal decreto legislativo n. 50/2016 e s.m.i.; rispettare, in caso di ricorso diretto ad esperti esterni all'Amministrazione, la conformità alla pertinente disciplina comunitaria e nazionale, nonché alle eventuali specifiche circolari/disciplinari che potranno essere adottati dal Ministero;
- 10) individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando il Ministero sugli stessi;
- 11) mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all'andamento gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
- 12) effettuare i controlli ordinari di gestione e di regolarità amministrativo-contabile previsti dalla normativa vigente, e le verifiche sul conflitto di interessi, sul doppio finanziamento e quelle previste dalla normativa antiriciclaggio ("titolare effettivo");
- 13) utilizzare il sistema informatico "ReGiS, finalizzato a raccogliere, registrare e archiviare in formato elettronico i dati per ciascuna operazione necessari per la sorveglianza, la valutazione, la gestione finanziaria, la verifica e l'audit, secondo quanto previsto dall'art. 22.2 lettera d) del Regolamento (UE) 2021/241 e tenendo conto delle indicazioni che verranno fornite dagli organi competenti per il tramite del Ministero;
- 14) caricare sul portale Workflow della Ricerca e nel sistema "ReGiS" la documentazione tecnico scientifica sullo stato di avanzamento del progetto atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso;
- 15) caricare sul sistema informativo "ReGiS" la documentazione atta a comprovare il corretto svolgimento dei controlli ordinari previsti dalla normativa vigente in merito alle procedure di gara espletate per l'aggiudicazione degli eventuali appalti o subcontratti e eventuali altra documentazione richiesta dalle Amministrazioni centrali deputate alla gestione complessiva del PNRR;
- 16) garantire la correttezza, l'affidabilità e la congruenza con il tracciato informativo previsto per l'alimentazione del sistema informativo "ReGiS" dei dati di monitoraggio riferiti al CUP Master e ai CUP delle singole Unità operative sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale, e di quelli che comprovano il conseguimento degli obiettivi dell'intervento quantificati in base agli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura e assicurarne l'inserimento con cadenza almeno bimestrale delle spese (nel termine massimo di 10 giorni successivi all'ultimo giorno del bimestre) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS", unitamente alla documentazione probatoria pertinente, salvo diversa comunicazione;
- 17) rispettare l'obbligo di indicazione del CUP su tutti gli atti amministrativo-contabili relativi al progetto e sui documenti collegati alle relative procedure di acquisto e fatturazione;
- 18) fornire tutte le informazioni richieste relativamente alle procedure e alle verifiche in relazione alle spese rendicontate conformemente alle procedure e agli strumenti adottati dal Ministero;
- 19) garantire la conservazione della documentazione progettuale in fascicoli cartacei e/o informatici per assicurare la completa tracciabilità delle operazioni - nel rispetto di quanto previsto all'art. 9, punto 4, del D.L. n. 77 del 31 maggio 2021, convertito con modificazioni dalla L. n. 108/2021 - che, nelle diverse fasi di controllo e verifica previste dal sistema di gestione e controllo del PNRR, dovranno essere messi prontamente a disposizione su richiesta dell'Amministrazione centrale titolare di intervento PNRR, del Servizio centrale per il PNRR del MEF, dell'Unità di Audit, della Commissione europea, dell'OLAF, della Corte dei Conti europea (ECA), della Procura europea (EPPO) e delle competenti Autorità giudiziarie nazionali, autorizzando la Commissione, l'OLAF, la Corte dei conti e l'EPPO a esercitare i diritti di cui all'articolo 129, paragrafo 1, del regolamento finanziario (UE; EURATOM) 1046/2018;
- 20) facilitare le verifiche dell'Ufficio competente per i controlli del Ministero, dell'Unità di Audit, della Commissione europea e di altri organismi autorizzati, che verranno eventualmente effettuate anche attraverso controlli in loco;

- 21) assicurare che le spese del Progetto di ricerca non siano oggetto, anche parzialmente, di altri finanziamenti, contributi o agevolazioni a valere su fondi pubblici nazionali e/o comunitari (divieto del doppio finanziamento);
- 22) garantire la disponibilità dei documenti giustificativi relativi alle spese sostenute e ai target realizzati così come previsto ai sensi dell'articolo 9 punto 4 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108;
- 23) predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) nel portale Workflow della Ricerca e sul sistema informativo "ReGiS" i relativi documenti riferiti alle procedure e i giustificativi di spesa e pagamento necessari ai controlli ordinari di legalità e ai controlli amministrativo-contabili previsti dalla legislazione nazionale applicabile, nel rispetto di quanto previsto dall'articolo 22 del Reg. (UE) n. 2021/241 e dell'art. 9 del decreto legge n. 77 del 31/05/2021, convertito in legge 29 luglio 2021, n. 108 la documentazione;
- 24) assicurare che tutte le spese rendicontate siano state effettuate entro il periodo di svolgimento del progetto e che gli eventuali pagamenti per fatture emesse nel periodo di svolgimento del progetto siano completate entro i 30 giorni successivi alla scadenza progettuale e in tempo utile per il caricamento sul sistema di rendicontazione ReGiS;
- 25) inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), le richieste di pagamento al Ministero tramite il portale Workflow della Ricerca e/o il sistema informativo "ReGiS" con allegata la rendicontazione dettagliata delle spese effettivamente sostenute e del contributo al perseguimento delle milestones e dei target associati alla misura PNRR di riferimento, unitamente ai documenti giustificativi appropriati secondo le tempistiche e le modalità riportate nei dispositivi attuativi;
- 26) garantire l'utilizzo di un conto corrente dedicato necessario per l'erogazione dei pagamenti e l'adozione di una contabilità separata o di un'apposita codificazione contabile e informatizzata per tutte le transazioni relative al progetto al fine di assicurare la tracciabilità dell'utilizzo delle risorse del PNRR;
- 27) assicurare, direttamente o attraverso le Istituzioni da esso dipendenti in cui saranno svolte le attività di ricerca, l'anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- 28) partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero.
- 29) garantire, anche attraverso la trasmissione di relazioni periodiche sullo stato di avanzamento del progetto, che il Ministero riceva tutte le informazioni necessarie, relative alle linee di attività per l'elaborazione delle relazioni annuali di cui all'articolo 31 del Regolamento (UE) n. 2021/241, nonché qualsiasi altra informazione eventualmente richiesta;
- 30) conseguire il raggiungimento degli obiettivi dell'intervento, quantificati secondo gli stessi indicatori adottati per le milestones e i target della misura PNRR di riferimento, e fornire, su richiesta dal Ministero, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
- 31) garantire il rispetto degli obblighi in materia di comunicazione e informazione previsti dall'art. 34 del Regolamento (UE) 2021/241 indicando nella documentazione progettuale che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con esplicito riferimento al finanziamento da parte dell'Unione europea e all'iniziativa Next Generation EU (ad es. utilizzando la frase "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN"), riportando nella documentazione progettuale il logo dell'Unione europea e fornire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia web sia social, in linea con quanto previsto dalla Strategia di Comunicazione del PNRR;
- 32) fornire i documenti e le informazioni necessarie secondo le tempistiche previste e le scadenze stabilite dai Regolamenti comunitari e dal Ministero e per tutta la durata del progetto;
- 33) garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero sull'avvio e l'andamento di eventuali procedimenti di carattere giudiziario, civile, penale o amministrativo che dovessero interessare le operazioni oggetto del progetto, comunicare le irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie,



nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;

- 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno", riconducibile alla misura oggetto del presente avviso, 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 Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità, 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 Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità 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 Direzione della Ricerca ed innovazione in sanità, 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 Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità 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 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 dall'Avviso 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 Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità 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 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 nell'Avviso 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 per massimo un complessivo pari all'80% 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, a conclusione della ricerca, dopo l'invio da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, sulla base della presentazione della richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
2. A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il Soggetto attuatore/beneficiario si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione.
3. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Al termine delle verifiche la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute comunicherà dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero Salute le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.

### **Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi**

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 3 mesi prima della scadenza del progetto, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia 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 ovvero 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 dall'Avviso;
  - 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 dell'Avviso; 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 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità 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 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 rappresentante 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

Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3



Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Giovanni Pavesi**, codice fiscale **PVSGNN61L10L781D** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **BARBARA BORRONI**, codice fiscale **BRRBBR74D47D918G**



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 1 - General information

<b>Project code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Project topic:</b> A) Proof of concept
<b>PI / Coordinator:</b> BORRONI BARBARA	<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	<b>Istitution that perform as UO for UO1:</b> ASST Spedali Civili Brescia

**Call section:** Proof of concept

**Proposal title:** Brain synchronization to treat early stage Alzheimer Disease - BrainSync-AD

**Duration in months:** 24

**MDC primary:** Neurologia

**MDC secondary:** Psichiatria

**Project Classification IRG:** Brain Disorders and Clinical Neuroscience

**Project Classification SS:** Clinical Neuroscience and Neurodegeneration - CNN

**Project Keyword 1:** Alzheimer's disease and other dementias.

**Project Request:** **Animals:** ☐

**Humans:** ☒

**Clinical trial:** ☒

**Patent number:** 102021000000776

**Patent owner:** Inventors: Barbara Borroni & Alberto Benussi  
Owners: University of Brescia (Barbara Borroni & Alberto Benussi)

**Project total financing request to the MOH:** € 820.000

**Free keywords:** transcranial Alternating Current Stimulation; brain entrainment; amyloid



### 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

Sent date: 05/07/2022 17.37

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

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

Synaptic dysfunction represents a key driver of Alzheimer's disease (AD) related cognitive decline and is considered a promising therapeutic target. A key novel finding is that synaptic dysfunction in AD has been recently linked to a disorder of gamma oscillations. A fundamental question is whether alterations of gamma activity may represent the consequence of the disrupted synaptic activity or, on the contrary, may directly contribute to the ongoing neurodegenerative process.

The current project has the ambition to integrate multidisciplinary approaches at different levels, defining how synchronizing gamma activity may have a significant impact in AD patients.

Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) is a safe, non-invasive brain stimulation technique that utilizes low-amplitude alternating (sinusoidal) currents to modulate brain activity and entrain specific cortical rhythms depending on the applied stimulation frequency. Since the early phases of AD, prominent neuropathological abnormalities are associated with alterations of the so-called default mode network (DMN) for which the precuneus is a key node. It has recently demonstrated the feasibility of modulating gamma activity in the brain of AD patients using single-session tACS at gamma frequency over the precuneus, with improved memory functions as well as with increased EEG gamma activity (Borroni & Benussi patent application number: 102021000000776).

Here, we will test the hypothesis that enhancing oscillatory gamma band activity within the DMN by multi-sessions tACS may entrain gamma activity and improve cognitive functions with a safe and feasible remote application in at-home setting.



Stemming from this hypothesis, we will also test the ability of gamma tACS in influencing brain connectivity and in counteracting the ongoing AD-related pathological process.

Overall, this project aims at proposing a novel approach that relies on home-based application of tACS, which represents a new non-invasive strategy to modulate brain connectivity. If proven successful, domiciliary treatments based on daily tACS sessions might become a reality for AD patients.

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

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

### Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - ASST Spedali Civili Brescia	03775110988	Neurology, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia	Coordinator		X
2 - Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)	05205490823	UO Neurologia	Research Collaborator	X	X
3 - Università degli Studi di Ferrara	80007370382	Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione	Research Collaborator		
4 - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata	06215161008	UO Neurologia	Research Collaborator		X



### Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Premi Enrico	ASST Spedali Civili Brescia	MRI and PET analyses
2 - CUPIDI CHIARA	Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)	Clinical trial coordination at her site and patients assessment
3 - KOCH GIACOMO	Università degli Studi di Ferrara	Neurophysiological analyses
4 - Martorana Alessandro	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata	Biological marker assessment
5 - GAZZINA STEFANO	ASST Spedali Civili Brescia	Neurophysiological recordings
6 Under 40 - BENUSSI ALBERTO	ASST Spedali Civili Brescia	Clinical trial and patients assessment
7 Under 40 - Motta Caterina	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata	Neurophysiological analyses, marker assessment

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Premi Enrico	X			11/02/1981	M
2 - CUPIDI CHIARA				16/06/1975	F
3 - KOCH GIACOMO				03/12/1973	M
4 - Martorana Alessandro				05/11/1969	M
5 - GAZZINA STEFANO				06/10/1987	M
6 Under 40 - BENUSSI ALBERTO				30/07/1986	M
7 Under 40 - Motta Caterina				27/08/1986	F

**Person in charge for the animal experiment:** BORRONI BARBARA

**Responsible who requests CE authorization:** BORRONI BARBARA

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

### 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 - CANTONI VALENTINA ANTONIA	ASST Spedali Civili Brescia	27/09/1990	F	Clinical trialist	MS	PhD student, University of Brescia
1 - ZUMMO ELISA	Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)	09/10/1992	F	Clinical trialist	MS	Fellowship in educational sciences, Palermo
2 - PICAZIO SILVIA	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata	08/06/1985	F	Markers assessment/ neurophysiological analyses	MS	Researcher granted, IRCCS Santa Lucia Foundation
3 - MENCARELLI LUCIA	Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)	26/08/1992	F	Clinical trialist	MS	Post doctoral Researcher, IRCCS Santa Lucia Foundation
4 - ASSOGNA MARTINA	Università degli Studi di Ferrara	08/10/1990	F	Neurophysiological analyses	MS	PhD student, Tor Vergata University

## 2.1 Administrative data of participating

### Operative Unit Number 1:

**Address:** Azienda Socio Sanitaria Territoriale degli Spedali Civili di Brescia  
Piazzale Spedali Civili, 1 25123 Brescia (BS)  
Telefono 030 39951

**PEC:** protocollo.spedalicivilibrescia@legalmail.it

### Operative Unit Number 2:

**Address:** Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù  
Contrada Pietrapollastra - Pisciotto  
90015 Cefalù (PA)  
Telefono 39 0921 920 111

**PEC:** protocollo@pec.hsrgiglio.it

### Operative Unit Number 3:

**Address:** Università di Ferrara  
Via Savonarola, 9, 44121 Ferrara (FE)  
Telefono 0532 293111

**PEC:** ateneo@pec.unife.it





*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

**Project Code:** PNRR-POC-2022-12376021

**Call section:** Proof of concept

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BORRONI BARBARA

#### Operative Unit Number 4:



**Address:** Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata  
Viale Oxford, 81, 00133 Roma (RM)  
Telefono 06 20901

**PEC:** protocollo@ptvonline.postecert.it

#### Operative Unit Number 5 (self financing):

**Address:** -

**PEC:** -

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 2.2 Principal Investigator (PI) Profile

**Last Name:** BORRONI  
**First Name:** BARBARA

**Last name at birth:**  
**Gender:** F

**Title:** Principal investigator

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 07/04/1974

**Place of Birth:** Gardone VT

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 62.0

**Scopus Author Id:**6701398657

**ORCID ID:**0000-0001-9340-9814

**RESEARCH ID:**AAN-4105-2020

**Contact address**

**Current organisation name:** ASST Spedali Civili Brescia

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Neurology, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia

**Street:** Piazza Spedali Civili 1

**Postcode / Cedex:** 24123

**Town:** Brescia

**Phone:**+393474121968

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Residency in Neurology awarded cum laude, University of Brescia, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	1999	2004
Degree in Medicine and Surgery awarded cum laude, University of Brescia, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Neurological Sciences	1994	1999

### Personal Statement:

Project Coordinator.



### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University fo Brescia	Neurology Unit	ASST Spedali Civili Brescia	Associate Professor of Neurology	2014	2022
University of Brescia	Neurology UNit	Head of the Centre for Neurodegenerative Disorders	Assistant Professor of Neurology	2005	2014
ASST Spedali Civili Brescia	Neurology Unit	ASST Spedali Civili Brescia	Head of the Centre for Neurodegenerative Disorders	2006	2022
ASST Spedali Civili Brescia	Neurology	ASST Spedali Civili Brescia	Head of the Centre for Rare Disorders	2006	2022

### Other awards and honors

2000      Grazioli Award, Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere di Brera, Italy

Sent date: 05/07/2022 17.37

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA



2001 to 2006      Young Researchers Award by Italian Society of Neurology  
2001 and 2003      Young Scientist Award of the Italian Network of Alzheimer Disease

#### Other CV informations

2001-2002 Fellowship at the Brain Research Centre, Cambridge University, UK  
April-Sept 2009 Visiting Assistant Professor at Dementia Research Centre, Queen Square, UCL, London, UK  
2020-ongoing Member of the Faculty Committee, PhD Course in Artificial Intelligence in Medicine and Innovation in Clinical Research and Methodology, University of Brescia, Italy  
2022-ongoing Co-supervisor of PhD students at Karolinska Institute  
2022-ongoing Associate Editor European Journal of Neurology

Patent for industrial invention (2017): Method of generating a diagnostic index for Alzheimer's disease, electronic apparatus for implementing the method and system (n. 102016000110051)  
Patent for industrial invention (under review): Nontherapeutic method of stimulation with gamma-tACS (n. 102021000000776)

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Conceptual framework for the definition of preclinical and prodromal frontotemporal dementia	Article in press	-	-	2021	10.1002/alz.12485	34874596	0	L
FRONTotemporal dementia Incidence European Research Study-FRONTIERS: Rationale and design	Article	498-506	18	2022	10.1002/alz.12414	34338439	1	L
Prodromal frontotemporal dementia: clinical features and predictors of progression	Article	NOT_FO UND	13	2021	10.1186/s13195-021-00932-2	34782010	0	L
Motor and cognitive outcomes of cerebello-spinal stimulation in neurodegenerative ataxia	Article	2310-2321	144	2021	10.1093/brain/awab157	33950222	2	L
Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study	Article	531-540	14	2021	10.1016/j.brs.2021.03.007	33762220	11	L
Progression of Behavioral Disturbances and Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Genetic Frontotemporal Dementia	Article	NOT_FO UND	4	2021	10.1001/jamanetworkopen.2020.30194	33404617	9	L
Diagnostic and prognostic value of serum NfL and p-Tau 181 in frontotemporal lobar degeneration	Article	960-967	91	2020	10.1136/jnnp-2020-323487	32611664	41	L
Expanding the role of education in frontotemporal dementia: a functional dynamic connectivity (the chronnectome) study	Article	35-43	93	2020	10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.021	32447010	4	L
Early stage of behavioral variant frontotemporal dementia: Clinical and neuroimaging correlates	Article	3108-3115	36	2015	10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.019	26329689	24	F
The impact of transcranial magnetic stimulation on diagnostic confidence in patients with Alzheimer disease	Article	NOT_FO UND	10	2018	10.1186/s13195-018-0423-6	30227895	25	L

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021		<b>Call section:</b> Proof of concept	
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA	



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Anti-AMPA GluA3 antibodies in Frontotemporal dementia: A new molecular target	Article	NOT_FOUND	7	2017	10.1038/s41598-017-06117-y	28751743	26	F
Effect of TMEM106B polymorphism on functional network connectivity in asymptomatic GRN mutation carriers	Article	216-221	71	2014	10.1001/jamaneurol.2013.4835	24343233	30	L
Toward a glutamate hypothesis of frontotemporal dementia	Article	NOT_FOUND	13	2019	10.3389/fnins.2019.00304	NOT_FOUND	31	L
Diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with transcranial magnetic stimulation	Article	221-230	65	2018	10.3233/JAD-180293	30010131	33	L
Classification accuracy of TMS for the diagnosis of mild cognitive impairment	Article	241-249	14	2021	10.1016/j.brs.2021.01.004	33453454	14	L
Cerebello-spinal tDCS in ataxia A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial	Article	E1090-E1101	91	2018	10.1212/WNL.00000000000006210	30135258	38	C
Csf p-tau<inf>181</inf>/tau ratio as biomarker for TDP pathology in frontotemporal dementia	Article	86-91	16	2015	10.3109/21678421.2014.971812	25352065	45	F
Long term clinical and neurophysiological effects of cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with neurodegenerative ataxia	Article	242-250	10	2017	10.1016/j.brs.2016.11.001	27838276	61	L
Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia	Article	665-672	89	2017	10.1212/WNL.00000000000004232	28747446	66	L
Heterozygous TREM2 mutations in frontotemporal dementia	Article	934.e7-934.e10	35	2014	10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.017	24139279	114	F

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

\*\* Autocertificated

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	
Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study	Article	145-156	19	2020	10.1016/S1474-4422(19)30394-1	31810826	74	
Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy	Article	e910-e920	95	2020	10.1212/WNL.00000000000009848	32444493	106	
Uncovering the heterogeneity and temporal complexity of neurodegenerative diseases with Subtype and Stage Inference	Article	NOT_FOUND	9	2018	10.1038/s41467-018-05892-0	30323170	101	
Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy	Article	715-724	31	2016	10.1002/mds.26561	26880536	88	
Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia	Article	623-636	3	2016	10.1002/acn3.325	NOT_FOUND	154	
Progranulin Deficiency Promotes Circuit-Specific Synaptic Pruning by Microglia via Complement Activation	Article	921-935	165	2016	10.1016/j.cell.2016.04.001	27114033	343	





 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit. **
Cerebrospinal fluid soluble TREM2 is higher in Alzheimer disease and associated with mutation status	Article	925-933	131	2016	10.1007/s00401-016-1533-5	26754641	184
Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: A cross-sectional analysis	Article	253-262	14	2015	10.1016/S1474-4422(14)70324-2	25662776	301
Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration	Article	496-503	80	2013	10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1	23359374	877
A Pan-European Study of the C9orf72 Repeat Associated with FTL: Geographic Prevalence, Genomic Instability, and Intermediate Repeats	Article	363-373	34	2013	10.1002/humu.22244	23111906	200

\*\* Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Telethon	ASST Spedali Civili Brescia	2014-2017	Translating molecular pathology into a therapeutic strategy in SCA38, a newly identified form of spinocerebellar ataxia	Coordinator	500.000,00	www.telethon.it
Alzheimer's Drug Discovery Foundation	ASST Spedali Civili Brescia	2017-2020	Non invasive Brain Stimulation to restore cortical plasticity and connectivity in genetic and sporadic FTD	Coordinator	90.000,00	www.alzdiscovery.org
Ataxia UL	ASST Spedali Civili Brescia	2019-2021	Non-invasive transcranial cerebellar stimulation: double blind, randomised, sham-controlled study followed by an open label extension phase	Coordinator	30.000,00	www.ataxia.org.uk
Italian Ministry of Health	ASST Spedali Civili Brescia	2022-2025	RF-2019-12370470 Phase III trial of dopaminergic therapy with rotigotine in patients with mild Alzheimer's disease (DOPAD3)	Collaborator	450.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jspItalian Ministry of Health
Italian Ministry of Health	ASST Spedali Civili Brescia	2020-2022	Harmonization of clinical and biomarker criteria and characterization of the role of epigenetics on the treatment response: modelling a trial-ready Italian cohort of fronto-temporal dementia patients	Collaborator	405.000,00	https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
JPND Co-fund	ASST Spedali Civili Brescia	2020-2022	GENFI-prox	Collaborator	1.958.000,00	www.neurodegenerationresearch.eu/wp-content/uploads/2021/04/PROJECT-GENFI-PROX.pdf
Alzheimer's Association, USA	ASST Spedali Civili Brescia	2021-2024	Multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group Phase II study aimed at evaluating the efficacy and safety of Zinco Solfato in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's disease	Collaborator	750.000,00	www.alz.org
Alzheimer's Drug Discovery Foundation, USA (ADDF)	ASST Spedali Civili Brescia	2020-2023	GA-201902-2017958 - AFTD RFP Dopaminergic Therapy for Frontotemporal Dementia Patients	Collaborator	550.000,00	www.alzdiscovery.org

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 2.3 CO-PI Profile

**Last Name:** Premi

**First Name:** Enrico

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** MRI and PET analyses

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 11/02/1981

**Place of Birth:** Cremona

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 28.0

**Scopus Author Id:** 16307862100

**ORCID ID:** 0000-0002-4342-6963

**RESEARCH ID:** J-9854-2018

*Contact address*

**Current organisation name:** ASST Spedali Civili Brescia

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Neurology, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia

**Street:** Piazzale Spedali Civili, 1

**Postcode / Cedex:** 25123

**Town:** Brescia

**Phone:** +393487554815

**Phone 2:**



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia, Italy	Specialization / Specializzazione	Residency Program in Clinical Neurology	2007	2012
University of Brescia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2000	2006

### Personal Statement:

Enrico Premi will participate to the present project carrying out the imaging analyses, in particular he will analyse MRI data.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Spedali Civili of Brescia	Stroke Unit	Piazzale Spedali Civili, 1 25123 Brescia (Italy)	Clinical Neurologist (permanent contract)	2017	2022
ASST Spedali Civili of Brescia	Stroke Unit	Piazzale Spedali Civili, 1 25123 Brescia (Italy)	Clinical Neurologist (limited-term contract)	2013	2017
ASST Spedali Civili of Brescia	Stroke Unit	Piazzale Spedali Civili, 1, 25123, Brescia (Italy)	Clinical Neurologist (freelancer)	2012	2013
Ospedale di Esine, ASL Valle Camonica-Sebino	Neurology Unit	Via Manzoni, 142, 25040, Esine, Brescia (Italy)	Clinical Neurologist (freelancer)	2012	2012

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA



#### Other awards and honors

- Best poster ITINAD congress (2007)
- Perusini Award, Società Italiana di Neurologia delle Demenze (Sindem) (2014)

#### Other CV informations

member of young investigator of International Society Frontotemporal dementia

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Cortical Inhibitory Imbalance in Functional Paralysis	Article	153	14	2020	10.3389/fnhum.2020.00153	32457588	3	C
Expanding the role of education in frontotemporal dementia: a functional dynamic connectivity (the chronnectome) study	Article	35 - 43	93	2020	10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.021	32447010	4	F
Functional Connectivity Networks in Asymptomatic and Symptomatic DYT1 Carriers	Article	1739 - 1743	31	2016	10.1002/mds.26725	27453152	5	F
Enhanced dynamic functional connectivity (whole-brain chronnectome) in chess experts	Article	7051	10	2020	10.1038/s41598-020-63984-8	32341444	5	F
Modulation of long-term potentiation-like cortical plasticity in the healthy brain with low frequency-pulsed electromagnetic fields	Article	34	19	2018	10.1186/s12868-018-0434-z	29895259	6	F
The neuroimaging signature of frontotemporal lobar degeneration associated with granulin mutations: An effective connectivity study	Article	1066 - 1071	54	2013	10.2967/jnumed.112.111773	23687363	7	F
Functional genetic variation in the serotonin 5-HTTLPR modulates brain damage in frontotemporal dementia	Article	446 - 451	36	2015	10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.008	25128279	9	F
Looking for Measures of Disease Severity in the Frontotemporal Dementia Continuum	Article	1227 - 1235	52	2016	10.3233/JAD-160178	27104906	11	F
Source-Based Morphometry Multivariate Approach to Analyze [123I]FP-CIT SPECT Imaging	Article	772 - 778	19	2017	10.1007/s11307-017-1052-3	28194630	11	F
Beyond cognitive reserve: Behavioural reserve hypothesis in Frontotemporal Dementia	Article	58 - 62	245	2013	10.1016/j.bbr.2013.01.030	23380679	12	F
Frontotemporal Lobar Degeneration	Article	114 - 127	724	2012	10.1007/978-1-4614-0653-2_9	22411238	14	F
Nature versus nurture in frontotemporal lobar degeneration: The interaction of genetic background and education on brain damage	Article	372 - 378	33	2012	10.1159/000339366	22797130	16	F
FOXP2, APOE, and PRNP: New modulators in primary progressive aphasia	Article	941-950	28	2012	10.3233/JAD-2011-111541	22129783	17	F
The inner fluctuations of the brain in presymptomatic Frontotemporal Dementia: The chronnectome fingerprint	Article	645-654	189	2019	10.1016/j.neuroimage.2019.01.080	30716457	18	F
Cognitive Reserve in Granulin-Related Frontotemporal Dementia: From Preclinical to Clinical Stages	Article	e74762	8	2013	10.1371/journal.pone.0074762	24040338	23	F

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Looking for Neuroimaging Markers in Frontotemporal Lobar Degeneration Clinical Trials: A Multi-Voxel Pattern Analysis Study in Granulin Disease	Article	249-262	51	2016	10.3233/JAD-150340	26836150	25	F
Impulse control disorder in PD: A lateralized monoaminergic frontostriatal disconnection syndrome?	Article	62-66	30	2016	10.1016/j.parkreldis.2016.05.028	27264342	26	F
Effect of TMEM106B polymorphism on functional network connectivity in asymptomatic GRN mutation carriers	Article	216-2021	71	2014	10.1001/jamaneurol.2013.4835	24343233	30	F
Cognitive reserve and TMEM106B genotype modulate brain damage in presymptomatic frontotemporal dementia: a GENFI study	Article	1784-1791	140	2017	10.1093/brain/awx103	28460069	31	F
Multimodal fMRI resting-state functional connectivity in Granulin mutations: The case of fronto-parietal dementia	Article	e106500	9	2014	0.1371/journal.pone.0106500	25188321	44	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
Italian Ministry of Health	ASST Spedali Cicili Brescia	2019-2022	The effects of a multimodal approach for the treatment of Primary Progressive Aphasia. GR-2018-12365105	Collaborator	421.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp">https://www.salute.gov.it/portale/ricercaSanitaria/homeRicercaSanitaria.jsp</a>



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 2.3 Research Collaborators n. 2

**Last Name:** CUPIDI  
**First Name:** CHIARA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Clinical trial coordination at her site and patients assessment

**Country of residence:** ITALY

**Country of Birth:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Place of Birth:** Palermo

**Date of birth:** 16/06/1975

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 20.0

**Scopus Author Id:** 14059856700

**ORCID ID:** 0000-0001-9412-7974

**RESEARCH ID:** rid25247

**Contact address**

**Current organisation name:** Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** UO Neurologia

**Street:** Fondazione Istituto G. Giglio Contrada Pietrapollastra

**Postcode / Cedex:** 90015

**Town:** Cefalù

**Phone:** +393334649560

**Phone 2:** 3334649560

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Palermo	PhD	Neuroscience	2005	2008
Università degli Studi di Palermo	Specialization / Specializzazione	Neurology	1999	2004
Università degli Studi di Palermo	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	1994	1999

### Personal Statement:

Dr Chira Cupidi will coordinate clinical trial at Cefalu' site.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù (PA)	Neurology	neurology	Neurologist	2021	2022
AUSL di Ferrara	Neurology	Centre for Memory Deficits	Neurologist	2018	2021
Crotone Hospital	Neurology	Crotone Hospital	Neurologist	2011	2017
University of Palermo	Neurology	Alzheimer Unit	Neurologist	2008	2011

### Other awards and honors

Sent date: 05/07/2022 17.37



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

**Project Code:** PNRR-POC-2022-12376021



**Call section:** Proof of concept

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BORRONI BARBARA

01/05/2017 - 30/04/2018 Researchfellowship - AlzheimercentrumzuidwestNederland 2 Erasmus MC, Rotterdam

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	0

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 2.4 Research Collaborators n. 3

**Last Name:** KOCH  
**First Name:** GIACOMO

**Last name at birth:**

**Gender:** M

**Title:** Neurophysiological analyses

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 03/12/1973

**Place of Birth:** Ancona

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 58.0

**Scopus Author Id:**36866518200

**ORCID ID:**0000-0001-6155-9439

**RESEARCH ID:**G-3155-2012

**Contact address**

**Current organisation name:** Università degli Studi di Ferrara

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione

**Street:** Via Fossato di Mortara 17-19

**Postcode / Cedex:** 44121

**Town:** Ferrara

**Phone:**+393289043863

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Catholic University of Sacred Heart	PhD	Neuroscience	2004	2007
La Sapienza University	Specialization / Specializzazione	Neurology	1999	2003
La Sapienza University	Master's Degree / Laurea Magistrale	Degree in Medicine and Surgery	1993	1998

### Personal Statement:

Prof. Giacomo Koch will carry out and coordinate neurophysiological analyses.



### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Ferrara	Department of Neuroscience and Rehabilitation	University of Ferrara	Full Professor of Physiology	2020	2022
Santa Lucia Foundation IRCCS	Experimental Neuropsychophysiology Labor	Santa Lucia Foundation IRCCS	Head	2006	2022

### Other awards and honors



2005-2006 Clinical Research Fellow, Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL, London

Sent date: 05/07/2022 17.37

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

2002 Visiting fellow at the Brain Research Unit, Low Temperature Laboratory, Helsinki University of Technology, Finland  
2013 Best researcher of the year Società italiana di Psicofisiologia-Italian Society of Psychophysiology  
2010 Young Investigator Award, 29° International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe Japan  
2009 Young reserachers award, Italian Society of Neurology

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
BrightFocus Foundation (USA)	IRCCS Santa Lucia	2019-2022	A2019523S. Precuneus rTMS: A Novel Therapy for Mild AD patients	Coordinator	150.000,00	www.brightfocus.org
Alzheimer's Disease Drug Discovery Foundation (ADDF)	IRCCS Santa Lucia	2020-2023	GA-201902-2017959 Non-Invasive Brain Stimulation for Gamma Induction and Cognitive Enhancement in FTD	Collaborator	1.959.841,00	www.alzdiscovery.org
Italian Ministry of Health	IRCCS Santa Lucia	2021-2024	RF-2019-12370470 Phase III trial of dopaminergic therapy with rotigotine in patients with mild Alzheimer's disease (DOPAD3)	Coordinator	450.000,00	https://www.salute.gov.it/
European Commission	IRCCS Santa Lucia	2021-2024	H2020-FETPROACT-2020-2 101017716 Neurotwin	Collaborator	4.485.735,00	erc.europa.eu/funding
Alzheimer's Disease Drug Discovery Foundation (ADDF)	IRCCS Santa Lucia	2020-2023	GA-201902-2017958 - AFTD RFP Dopaminergic Therapy for Frontotemporal Dementia Patients.	Coordinator	600.000,00	www.alzdiscovery.org

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 2.5 Research Collaborators n. 4

**Last Name:** Martorana  
**First Name:** Alessandro

**Last name at birth:**  
**Gender:** M

**Title:** Biological marker assessment

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 05/11/1969

**Place of Birth:** Palermo

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

**Scopus Author Id:** 7005822633

**ORCID ID:** 0000-0001-8456-4169

**RESEARCH ID:** L-3113-2018

**Contact address**

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** UO Neurologia

**Street:** viale oxford, 81

**Postcode / Cedex:** 00133

**Town:** Roma

**Phone:** +393358432579

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Tor Vergata University	PhD	Neuroscience	2000	2003
Tor Vergata University	Specialization / Specializzazione	Neurology	1996	1999
Medical Degree, University of Palermo	Master's Degree / Laurea Magistrale	Neuroscience	1988	1993

### Personal Statement:

Prof. Alessandro Martorana will be responsible of biomarkers assessment with advanced SIMOA technology and genetic analyses.


### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Tor Vergata University	Neurology	Policlinico Tor Vergata	Associate Professor of Neurology	2018	2022
Policlinico Tor Vergata	Neurology	Rome	Assistant Professor of Neurology	2003	2018



### Other awards and honors

2018-- Master Coordinator on Alzheimer Disease diagnosis and treatment



 <p><i>Ministero della Salute</i>  Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità  <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b>  NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	-	-	-	Collaborator	0,00	-

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 2.6 Research Collaborators n. 5

**Last Name:** GAZZINA  
**First Name:** STEFANO

**Last name at birth:**  
**Gender:** M

**Title:** Neurophysiological recordings

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 06/10/1987

**Place of Birth:** Manerbio

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

**Scopus Author Id:**55342661500

**ORCID ID:**0000-0003-3035-0880

**RESEARCH ID:**0

**Contact address**

**Current organisation name:** ASST Spedali Civili Brescia

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Neurology, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia

**Street:** Piazzale Spedali Civili, 1

**Postcode / Cedex:** 25123

**Town:** Brescia

**Phone:**+393385398979

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia	Specialization / Specializzazione	Neurology	2013	2018
University of Brescia	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2006	2012

### Personal Statement:

Dr. Stefano Gazzina will perform EEG recordings and will contribute to data analyses.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Spedali Civili Brescia	Neurophysiology	Spedali Civili di Brescia	Neurologist	2019	2022

### Other awards and honors

2017- Visiting Clinical and Research Fellow Cambridge Centre for Frontotemporal Dementia and Related Disorders, Cambridge, UK

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*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**



**Project Code:** PNRR-POC-2022-12376021

**Call section:** Proof of concept

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BORRONI BARBARA

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

**Last Name:** BENUSSI  
**First Name:** ALBERTO

**Last name at birth:**  
**Gender:** M

**Title:** Clinical trial and patients assessment

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 30/07/1986

**Place of Birth:** Trieste

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

**Scopus Author Id:**56151871000

**ORCID ID:**0000-0002-8703-6940

**RESEARCH ID:**AAS-3262-2020

*Contact address*

**Current organisation name:** ASST Spedali Civili Brescia

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Neurology, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia

**Street:** P.le Spedali Civili, 1

**Postcode / Cedex:** 24123

**Town:** Brescia

**Phone:**+393454574826



**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Residency in Neurology awarded cum laude, University of Brescia, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	2012	2017
Degree in Medicine and Surgery awarded cum laude, University of Trieste, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Neurological Sciences	2005	2011

### Personal Statement:

Dr. Alberto Benussi will be responsible for planning of neurophysiological protocols and assessments, patient recruitment at Brescia site.

### Positions and honors

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Brescia	Department of Clinical and Experimental Sciences	University of Brescia	Assistant Professor of Neurology	2018	2022
IRCCS Santa Lucia Foundation, Rome, Italy	Non-Invasive Brain Stimulation Unit	IRCCS Santa Lucia Foundation, Rome, Italy	Visiting fellow	2014	2014
Queen Square Institute of Neurology, University College London, London	Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders	Queen Square Institute of Neurology, University College London, London	Visiting fellow	2016	2016
University of Brescia	Department of Clinical and Experimental Sciences	University of Brescia	Research assistant	2017	2017
ASST Spedali Civili di Brescia	Centre for Cognitive Disorders and Dementias (CDCD)	ASST Spedali Civili di Brescia	Head of the Centre for Cognitive Disorders and Dementias (CDCD)	2021	2022
ASST Spedali Civili di Brescia	Neurology Unit	ASST Spedali Civili di Brescia	Clinical Neurologist	2017	2022

#### Other awards and honors

2020 - Awarded the 'Best oral communication' by the Airlzh Association at the XV National Congress of the Italian Association for Dementias SINDem



2018, 2016 - Awarded the 'Young Neurologist Award' by the Italian Society of Neurology

2016 - Awarded the 'Prix d'Excellence 2016 de la Société Française de Neurologie' by the French Society of Neurology

2016 - Awarded the 'Scientific publication published in a journal with Impact Factor from 4 to 10' by the Italian Society of Neurology

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Associazione Italiana Ricerca Alzheimer Onlus - Airlzh	University of Brescia	2020	Non-invasive brain stimulation for early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease	Coordinator	40.000,00	<a href="https://www.airalz.it/bando-agyr2020/bando-agyr2020-elenco-vincitori/">https://www.airalz.it/bando-agyr2020/bando-agyr2020-elenco-vincitori/</a>
Fondazione Cariplo	University of Brescia	2022	Dissecting the role of anti-GluA3 antibodies in Frontotemporal Dementia: from bench to bedside	Coordinator	250.000,00	<a href="https://www.fondazionecariplo.it/static/upload/rst/rst_bando-giovani-ricercatori-2021_14dic21.pdf">https://www.fondazionecariplo.it/static/upload/rst/rst_bando-giovani-ricercatori-2021_14dic21.pdf</a>



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

**Last Name:** Motta  
**First Name:** Caterina

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Neurophysiological analyses, marker assessment

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 27/08/1986

**Place of Birth:** Ragusa

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 28.0

**Scopus Author Id:**36461399500

**ORCID ID:**0000-0001-6734-6979

**RESEARCH ID:**L-1513-2018

**Contact address**

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** UO Neurologia

**Street:** Viale Oxford 81

**Postcode / Cedex:** 00133

**Town:** Roma

**Phone:**+393917027513

**Phone 2:** 0651501181

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Tor Vergata University	PhD	Neuroscience	2017	2020
Tor Vergata University	Specialization / Specializzazione	Neurology	2010	2016
Tor Vergata University	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2004	2010

### Personal Statement:

Supervisor neurophysiological assessment and analyses, biomarkers assessment and analyses.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Tor Vergata Policlinico - Tor Vergata University	Neurology - Neuroscience Department	Tor Vergata policlinico	RTDA	2022	2022
IRCCS Santa Lucia Foundation	Neurorhabilitation	IRCCS Santa Lucia Foundation	Neurologist	2017	2022



### Other awards and honors

Review Editor in Aging Neuroscience Archive e in Neurocognitive Aging and Behavior

Frontiers in Aging Neuroscience

2010 - Sebastiano e Rita Raeli award



Sent date: 05/07/2022 17.37

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

2014 - ECTRIMS Summer School\_Focus on Genetics in MS award

2019 - Premio Musicco award

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

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

<b>Last Name:</b> CANTONI <b>First Name:</b> VALENTINA ANTONIA	<b>Last name at birth:</b> <b>Gender:</b> F
<b>Title:</b> Clinical trialist <b>Nationality:</b> Italiana <b>Date of birth:</b> 27/09/1990	<b>Country of residence:</b> ITALY <b>Country of Birth:</b> ITALY <b>Place of Birth:</b> Brescia
<b>Official H index (Scopus or Web of Science):</b> 11.0	
<b>Scopus Author Id:</b> 57193630462 <b>ORCID ID:</b> 0000-0002-9933-5649 <b>RESEARCH ID:</b> AHE-1661-2022	
<b>Contact address</b>	



<b>Current organisation name:</b> ASST Spedali Civili Brescia	
<b>Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:</b> Neurology, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia	
<b>Street:</b> P.le Spedali Civili, 1	
<b>Postcode / Cedex:</b> 24123	<b>Town:</b> Brescia
<b>Phone:</b> +393332875657	<b>Phone 2:</b>

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia, Italy	PhD	Neurodegenerative disorders with a particular interest in Alzheimer Disease and other dementias	2019	2022
Università Cattolica del Sacro Cuore Brescia, Italy.	Master's Degree / Laurea Magistrale	Psychology of clinical interventions in social contexts and study of neurodegenerative disorders	2013	2015
Università Cattolica del Sacro Cuore, Brescia, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Psychological Sciences and Techniques	2009	2013

**Personal Statement:**

Valentina Cantoni will participate to the present project carrying out the clinical trial. In particular she will be devoted to patients cognitive assessment at baseline and follow-up, tACS administration, EEG recordings.

### Positions and honors



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Brescia	Department of Molecular and Translational Medicine	Viale Europa, 11, 25123, Brescia (Italy)	Phd student in Neuroscience	2019	2022
University of Brescia	Department of Clinical and Experimental Sciences	Viale Europa, 11, 25123, Brescia (Italy)	Research fellow type B	2016	2019
ASST Spedali Civili of Brescia	Neurology Unit	Piazzale Spedali Civili, 1, 25123, Brescia (Italy)	Postgraduate internship	2016	2017
Irccs Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Neuropsychology Unit	Via Pilastroni, 4, 25125, Brescia (Italy)	Postgraduate internship	2016	2016

#### Other awards and honors

Best Poster at the 6th Winter Seminar on Dementia - Sindem4Juniors (17-19/01/2018) - Bressanone: 'Diagnosis of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer Disease with transcranial magnetic stimulation'.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
University of Florence - AIRAalz Onlus - COOP ITALIA S.C.	ASST Spedali Civili of Brescia	2016	Identification of neurophysiological biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease	Coordinator	77.468,00	<a href="https://www.airalz.it">https://www.airalz.it</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

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

**Last Name:** ZUMMO

**First Name:** ELISA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Clinical trialist

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 09/10/1992

**Place of Birth:** Cefalu

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

**Scopus Author Id:**0

**ORCID ID:**0

**RESEARCH ID:**0

**Contact address**

**Current organisation name:** Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** UO Neurologia

**Street:** Via Vanni, 83

**Postcode / Cedex:** 90015

**Town:** Cefalu

**Phone:**+393926056724

**Phone 2:**



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Istituto Skinner, University of Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Neuropsychological assessment and rehabilitation	2022	2022
University of Palermo, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Neuroscience, neuropsychological assessment and rehabilitation techniques	2016	2018
University of Palermo, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Psychological Sciences and Techniques	2013	2015

### Personal Statement:

Elisa Zummo will participate to the present project carrying out the clinical trial. In particular she will be devoted to patients cognitive assessment at baseline and follow-up, tACS administration, EEG recordings.

### Positions and honors





 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Cooperativa Sociale Iside	Rehabilitation	Via Marchiano, n. 2, Carini (Italy)	Educator	2021	2022
Cooperativa La Mimosa	Rehabilitation	Via Carlo Napolitani n. 6-10, Lascari (Italy)	Educator	2020	2022
Caritas Diocesana of Cefalù	Psychology	Via Cefalù n. 28, Cefalù (Italy)	Psychologist	2020	2020
Hospital Buccheri La Ferla F.B.F.	Neuropsychology Unit	Via Messina Marina 197, Palermo (Italy)	Postgraduate internship	2018	2019

#### Other awards and honors

none

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

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

**Last Name:** PICAZIO  
**First Name:** SILVIA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Markers assessment/ neurophysiological analyses

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** Italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 08/06/1985

**Place of Birth:** Fondi

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

**Scopus Author Id:**55751811700

**ORCID ID:**/0000-0002-1784-7537

**RESEARCH ID:**K-5764-2016

**Contact address**

**Current organisation name:** Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** UO Neurologia

**Street:** Via Ardeatina, 306-354

**Postcode / Cedex:** 00179

**Town:** Roma

**Phone:**+393402702717

**Phone 2:** 3402702717

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Walden Institute of Behavioral and Social Sciences	Specialization / Specializzazione	Specialization as Clinical Psychologist expert in Cognitive Behavioral Therapy	2013	2015
La Sapienza University	PhD	Psychobiology and psychopharmacology	2010	2013
La Sapienza University	Master's Degree / Laurea Magistrale	M.Sc. Experimental and Cognitive Psychology	2006	2010

### Personal Statement:



Silvia Picazio will be devoted to neurophysiological analyses.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
La Sapienza University	Department of Psychology,	La Sapienza University	Research granter	2021	2022
Niccolò Cusano University	Neurology	Niccolò Cusano University	Contract Professor of $\zeta$ Physiological-anatomical foundations of psychic activity $\zeta$	2019	2021



### Other awards and honors

2013- Youth Prize for the best scientific contribution, Italian Society of Psychophysiology and Cognitive Neuroscience

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

(SIPF)

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	IRCCS santa Lucia	2019	Cerebellar non-invasive stimulation on food related inhibitory control: a novel intervention in anorexia nervosa	Coordinator	450.000,00	<a href="https://www.salute.gov.it/portale/">https://www.salute.gov.it/portale/</a>
BE FOR ERC Sapienza	La Sapienza University	2020	Cerebellar-cortical networks in self-regulation of eating control	Coordinator	50.000,00	<a href="http://www.uniroma1.it/it/pagina/sapiexcellence">www.uniroma1.it/it/pagina/sapiexcellence</a>

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

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

**Last Name:** MENCARELLI

**First Name:** LUCIA

**Last name at birth:**

**Gender:** F

**Title:** Clinical trialist

**Country of residence:** ITALY

**Nationality:** italiana

**Country of Birth:** ITALY

**Date of birth:** 26/08/1992

**Place of Birth:** ASSISI

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

**Scopus Author Id:**57201341800

**ORCID ID:**0000-0002-4006-4629

**RESEARCH ID:**AC-3425-2022

**Contact address**

**Current organisation name:** Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA)

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** UO Neurologia

**Street:** VIA ARDEATINA 306

**Postcode / Cedex:** 00179

**Town:** ROMA

**Phone:**+393494464290

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Siena	PhD	Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, Neurology and Clinical Neurophysiology	2017	2020
Alma mater studiorum, University of Bologna	Master's Degree / Laurea Magistrale	Master's degree in Neuroscience and Neuropsychological rehabilitation	2014	2016

### Personal Statement:



Clinical trial, patients assessment, tACS administration and EEG recordings at Cefalu' site.

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Santa Lucia Foundation IRCCS	Department of Behavioral and Clinical Neurology,	Santa Lucia Foundation IRCCS	Post-doctoral researcher	2021	2022

### Other awards and honors



2019-2020 Berenson-Allen Center for Non-Invasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Under the supervision of Prof. Emiliano Santarnecchi

Award as best Scientific contribution at `XXVIII Congresso Nazionale SIPF<sub>z</sub> (November 2020)

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

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

**Last Name:** ASSOGNA  
**First Name:** MARTINA

**Last name at birth:**  
**Gender:** F

**Title:** Neurophysiological analyses  
**Nationality:** Italiana  
**Date of birth:** 08/10/1990

**Country of residence:** ITALY  
**Country of Birth:** ITALY  
**Place of Birth:** Roma

**Official H index (Scopus or Web of Science):** 5.0

**Scopus Author Id:**57205577218

**ORCID ID:**0000-0002-8588-1112

**RESEARCH ID:**AAC-2044-2022

**Contact address**

**Current organisation name:** Università degli Studi di Ferrara

**Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name:** Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione

**Street:** Via Ardeatina 306/354

**Postcode / Cedex:** 00179

**Town:** Roma

**Phone:**+393337630118

**Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
La Sapienza University	Specialization / Specializzazione	Neurology	2016	2020
La Sapienza University	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medicine and Surgery	2010	2016

### Personal Statement:

Neurophysiological analyses (EEG/TMS).

### Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Santa Lucia Foundation	Center for Cognitive and Memory Disorders	IRCCS Santa Lucia Foundation	Neurologist	2021	2022

### Other awards and honors

2021 Research fellow at Berenson Allen Center for Non-Invasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Harvard University, Boston, Massachusetts (Prof. E. Santarnecchi): research activity in the field of non-invasive brain stimulation in neurodegenerative disorders, data collection for the trial Gamma Induction for Alzheimer's Disease.





*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

**Project Code:** PNRR-POC-2022-12376021



**Call section:** Proof of concept

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BORRONI BARBARA



### Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	0	none	Collaborator	0,00	none



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Motta Caterina	Diabetes mellitus contributes to higher cerebrospinal fluid tau levels selectively in Alzheimer's disease patients with the APOE4 genotype	Article	3965-3971	28	2021	10.1111/ene.15039	34309155	1	F
KOCH GIACOMO	Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines	Review	269 - 306	132	2021	10.1016/j.clinph.2020.10.003	33243615	107	O
MENCARELLI LUCIA	Functional connectivity changes and symptoms improvement after personalized, double-daily dosing, repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A pilot study	Article	560 - 570	136	2021	10.1016/j.jpsychires.2020.10.030	33158554	6	O
ASSOGNA MARTINA	Cognitive reserve and Alzheimer's biological continuum: Clues for prediction and prevention of dementia	Review	441 - 447	112	2021	10.23736/S0026-4806.21.07448-6	33709673	6	O
ASSOGNA MARTINA	Brain energy metabolism and neurodegeneration: hints from CSF lactate levels in dementias	Article	333 - 339	105	2021	10.1016/j.neurobiolaging.2021.05.011	34171631	5	O
BENUSSI ALBERTO	Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study	Article	145 - 156	19	2020	10.1016/S1474-4422(19)30394-1	31810826	72	O
Premi Enrico	Diagnostic and prognostic value of serum NfL and p-Tau 181 in frontotemporal lobar degeneration	Article	960 - 967	91	2020	10.1136/jnnp-2020-323487	32611664	41	O
Premi Enrico	Plasma glial fibrillary acidic protein is raised in progranulin-associated frontotemporal dementia	Article	263-270	91	2020	10.1136/jnnp-2019-321954	31937580	38	O
CANTONI VALENTINA ANTONIA	Classification Accuracy of Transcranial Magnetic Stimulation for the Diagnosis of Neurodegenerative Dementias	Article	394 - 404	87	2020	10.1002/ana.25677	31925823	34	O

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021		<b>Call section:</b> Proof of concept	
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
ASSOGNA MARTINA	Improving visuo-motor learning with cerebellar theta burst stimulation: Behavioral and neurophysiological evidence	Article	116424	208	2020	10.1016/j.neuroimage.2019.116424	31794855	27	O
ASSOGNA MARTINA	LTP-like cortical plasticity predicts conversion to dementia in patients with memory impairment	Article	1175 - 1182	13	2020	10.1016/j.brs.2020.05.013	32485235	21	O
MENCARELLI LUCIA	A novel tDCS sham approach based on model-driven controlled shunting	Article	507 - 516	13	2020	10.1016/j.brs.2019.11.004	31926812	18	O
ASSOGNA MARTINA	Effects of Palmitoylethanolamide Combined with Luteoline on Frontal Lobe Functions, High Frequency Oscillations, and GABAergic Transmission in Patients with Frontotemporal Dementia	Article	1297 - 1308	76	2020	10.3233/JAD-200426	32623398	10	F
MENCARELLI LUCIA	Impact of network-targeted multichannel transcranial direct current stimulation on intrinsic and network-to-network functional connectivity	Article	1843 - 1856	98	2020	10.1002/jnr.24690	32686203	6	F
CUPIDI CHIARA	Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing	Article	414 - 430	51	2019	10.1038/s41588-019-0358-2	30820047	753	O
PICAZIO SILVIA	Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients with Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial	Article	170 - 178	76	2019	10.1001/jamaneurol.2018.3639	30476999	62	O
CANTONI VALENTINA ANTONIA	Clinical and biomarker changes in presymptomatic genetic frontotemporal dementia	Article	133 - 140	76	2019	10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.018	30711676	28	O
MENCARELLI LUCIA	Stimuli, presentation modality, and load-specific brain activity patterns during n-back task	Article	3810 - 3831	40	2019	10.1002/hbm.24633	31179585	27	F
KOCH GIACOMO	Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease	Article	302 - 311	169	2018	10.1016/j.neuroimage.2017.12.048	29277405	126	F
Premi Enrico	Uncovering the heterogeneity and temporal complexity of neurodegenerative diseases with Subtype and Stage Inference	Article	4273	9	2018	10.1038/s41467-018-05892-0	30323170	101	O

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021		<b>Call section:</b> Proof of concept	
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
PICAZIO SILVIA	Transcranial magnetic stimulation predicts cognitive decline in patients with Alzheimer's disease	Article	1237 - 1242	89	2018	10.1136/jnnp-2017-317879	30464028	47	O
CANTONI VALENTINA ANTONIA	Cerebello-spinal tDCS in ataxia A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial	Article	E1090 - E1101	91	2018	10.1212/WNL.00000000000006210	30135258	38	O
CANTONI VALENTINA ANTONIA	Diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with transcranial magnetic stimulation	Article	221 - 230	65	2018	10.3233/JAD-180293	30010131	33	O
MENCARELLI LUCIA	Brain functional connectivity correlates of coping styles	Article	495 - 508	18	2018	10.3758/s13415-018-0583-7	29572771	30	O
CANTONI VALENTINA ANTONIA	Discrimination of atypical parkinsonisms with transcranial magnetic stimulation	Article	366 - 373	11	2018	10.1016/j.brs.2017.11.013	29195744	30	O
CUPIDI CHIARA	Rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease	Article	1373 - 1384	49	2017	10.1038/ng.3916	28714976	438	O
Motta Caterina	Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis	Article	1338 - 1347	89	2017	10.1212/WNL.00000000000004411	28842450	70	O
BENUSSI ALBERTO	Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia	Article	665 - 672	89	2017	10.1212/WNL.00000000000004232	28747446	66	F
CUPIDI CHIARA	Role of niemann-pick Type C disease mutations in dementia	Article	1249 - 1259	55	2017	10.3233/JAD-160214	27792009	19	F
Martorana Alessandro	Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease	Article	120 - 126	40	2016	10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.007	26973111	65	O
BENUSSI ALBERTO	Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy	Article	715 - 724	31	2016	10.1002/mds.26561	26880536	88	O
Motta Caterina	Long-term potentiation-like cortical plasticity is disrupted in Alzheimer's disease patients independently from age of onset	Article	202 - 210	80	2016	10.1002/ana.24695	27255833	64	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato  
dall'Unione europea

NextGenerationEU



**Project Code:** PNRR-POC-2022-12376021

**Call section:** Proof of concept

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BORRONI BARBARA

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Motta Caterina	Neural stem cell transplantation induces stroke recovery by upregulating glutamate transporter GLT-1 in astrocytes	Article	10529 - 10544	36	2016	10.1523/JNEUROSCI.1643-16.2016	27733606	57	O
PICAZIO SILVIA	Spike-timing-dependent plasticity in the human dorso-lateral prefrontal cortex	Article	204 - 213	143	2016	10.1016/j.neuroimage.2016.08.060	27591116	44	O
BENUSSI ALBERTO	Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with ataxia: A double-blind, randomized, sham-controlled study	Article	1701 - 1705	30	2015	10.1002/mds.26356	26274840	74	F
BENUSSI ALBERTO	Phenotypic heterogeneity of monogenic frontotemporal dementia	Review	171	7	2015	10.3389/fnagi.2015.00171	26388768	69	F
PICAZIO SILVIA	A network centred on the inferior frontal cortex is critically involved in levodopa-induced dyskinesias	Article	414 - 427	138	2015	10.1093/brain/awu329	25414038	66	O
Premi Enrico	Structural and functional imaging study in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia	Article	1049 - 1055	21	2015	10.1016/j.parkreldis.2015.06.013	26109553	53	O
KOCH GIACOMO	Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)	Review	2150 - 2206	125	2014	10.1016/j.clinph.2014.05.021	25034472	1188	O
CUPIDI CHIARA	Frontotemporal dementia and its subtypes: A genome-wide association study	Article	686 - 699	13	2014	10.1016/S1474-4422(14)70065-1	24943344	183	O
Martorana Alessandro	Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease	Article	1498 - 1505	71	2014	10.1001/jamaneurol.2014.2510	25322206	175	O
Martorana Alessandro	Is dopamine involved in Alzheimer's disease?	Article	252	6	2014	10.3389/fnagi.2014.00252	25309431	143	F
KOCH GIACOMO	Effects of two weeks of cerebellar theta burst stimulation in cervical dystonia patients	Article	564 - 572	7	2014	10.1016/j.brs.2014.05.002	24881805	90	F
Martorana Alessandro	Dopaminergic Modulation of Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease Patients	Article	2654 - 2661	39	2014	10.1038/npp.2014.119	24859851	89	L
Motta Caterina	Tumor necrosis factor is elevated in progressive multiple sclerosis and causes excitotoxic neurodegeneration	Article	304 - 312	20	2014	10.1177/1352458513498128	23886826	87	O
PICAZIO SILVIA	Prefrontal control over motor cortex cycles at beta frequency during movement inhibition	Article	2940 - 2945	24	2014	10.1016/j.cub.2014.10.043	25484293	73	F

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>		 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>	
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021		<b>Call section:</b> Proof of concept	
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA	



Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Premi Enrico	Multimodal fMRI resting-state functional connectivity in Granulin mutations: The case of fronto-parietal dementia	Article	e106500	9	2014	10.1371/journal.pone.0106500	25188321	44	F
Martorana Alessandro	Amyloid $\beta$ , glutamate, excitotoxicity in alzheimer's disease: Are we on the right track?	Review	549-555	19	2013	10.1111/cns.12095	23593992	116	L
KOCH GIACOMO	Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients	Article	202-204	20	2013	10.1111/j.1468-1331.2012.03703.x	22448901	107	L
CUPIDI CHIARA	Autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: Late-onset psychotic clinical presentation	Article	384-391	74	2013	10.1016/j.biopsych.2013.01.031	23473366	94	O

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

\*\* Autocertificated

## 3 - Ethics

<b>1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES</b>	
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
<b>2. HUMANS</b>	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	Yes
<b>3. HUMAN CELLS / TISSUES</b>	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	No
<b>4. PERSONAL DATA</b>	
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
<b>5. ANIMALS</b>	
Does your research involve animals?	No

 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

<b>6. ENVIRONMENT &amp; HEALTH and SAFETY</b>	
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
<b>7. DUAL USE</b>	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
<b>8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS</b>	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
<b>9. MISUSE</b>	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
<b>10. OTHER ETHICS ISSUES</b>	
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

<b>Eligibility</b>	
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"/>
<b>Data-Related Questions and Data Protection</b> (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"/>



 <p><b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

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

A growing body of evidence supports the concept that Alzheimer's disease (AD) is linked to a disorder of gamma oscillations.

We have recently shown the feasibility of modulating gamma activity in the brain of AD patients using transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) at gamma frequency over the precuneus, resulting in an improvement of memory functions as well as in increasing EEG gamma activity (Benussi et al., Annal Neurology in press; Borroni & Benussi patent application number: 102021000000776).

The central hypothesis of BrainSync-AD project is that multisession gamma tACS may represent an innovative therapeutic strategy driving brain synchronization in AD with long-lasting effects. We postulate that potentiation of oscillatory activity in the gamma range through tACS will lead to an improvement in memory and cognition in AD, and reverting the ongoing pathological process. The development of such evidence would be of great clinical significance.



### Background / State of the art

Recent literature has highlighted a consistent dysregulation of gamma activity as an early occurrence in Alzheimer's Disease (AD), thus holding the potential to be used as a therapeutic target. In this view, transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) is a non-invasive and safe brain stimulation technique that utilizes low-amplitude alternating (sinusoidal) currents to entrain specific cortical rhythms. In a recent pilot, randomized, double-blind, sham controlled, crossover study, with a single-session gamma-tACS over the precuneus, we demonstrated that real tACS was able to ameliorate episodic memory in mild AD ( $p < 0.001$ , Figure 1, panel A-C). Moreover, short latency afferent inhibition (SAI), an indirect measure of cholinergic transmission, increased only after gamma tACS ( $p < 0.001$ , Figure 1, panel D). The cognitive benefits were corroborated by electrophysiological changes observed after gamma-tACS stimulation in AD patients, resulting in entrainment of gamma-frequency (Figure 2) (Borroni & Benussi patent application number: 102021000000776).

The current project has the ambition to integrate multidisciplinary approaches at different levels, defining how synchronizing gamma activity in patients with AD for several months may restore cortical plasticity and connectivity and finally may lead to a reduction of pathogenetic cascades. Hence, the final goal of the current project is to put forward tACS as an innovative home-based therapeutic strategy in AD.

### Description and distribution of activities of each operating unit

BrainSync-AD contains clinical researchers, with strongly complementary expertise areas in the field of Alzheimer's Disease and neurodegenerative dementias, and with a balanced gender distribution, for reaching human clinical trials in a two-years timeframe. Based on the expertise at the interfaces between sciences and medicine and their integrative thinking beyond

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

the disciplinary borders, this group of experts in BrainSync-AD will translate clinical requirements into fundamental scientific questions and investigations on informative features of neurophysiological, metabolic, electrical and biochemical signals and validate these in the context of a randomized clinical trial. This combination of scientists will create synergies into a new ecosystem, that will positively impact on the quality of life of a large population of patients.

In particular, BrainSync-AD is coordinated by ASST Spedali Civili Brescia (BS) (PI: Barbara Borroni, Co-PI: Enrico Premi, under 40: Alberto Benussi, research collaborator: Stefano Gazzina), a group with long-lasting expertise on clinical trials, neurophysiological and neuroimaging aspects of neurodegenerative disorders. BS Unit will recruit patients and will carry out the clinical trial. In particular, BS Unit will be devoted to clinical and neuropsychological assessment, blood sampling and blood analyses, TMS and EEG recordings and MRI scans. Furthermore, beyond project coordination and statistical analyses, BS Unit will be devoted to analyse imaging data.

Comparably, Cefalu' Unit (PI: Chiara Cupidi) will be devoted to patient recruitment, and to carry out the clinical trial with patient assessment, blood sampling, EEG recordings and PET amyloid scans. To perform the clinical trials, Cefalu' Unit will take advantage of two additional research collaborators to be hired.

University of Ferrara Unit (PI: Giacomo Koch), with long-term expertise in clinical neurophysiology applied to neurodegenerative dementias, will assess EEG and neurophysiological analyses.

Policlinico Tor Vergata Unit (PI: Alessandro Martorana, under 40: Caterina Motta) will take advantage of the availability of new and advanced technologies for fluid markers assessment to perform biomarkers dosages and genetic analyses to assess possible modulators of efficacy, and support neurophysiological data analyses.

BrainSync-AD partners have previously successfully partnered in several projects.

## 5.4 Specific Aims and Experimental Design



### Specific aim 1

To assess safeness, tolerability and clinical efficacy of multisession gamma-tACS over the precuneus in at-home setting.

Aims: a) To demonstrated safety and tolerability of multisession gamma-tACS over the precuneus in at-home setting; b) To evaluate the short term and long-lasting effects of multisession gamma-tACS on cognitive performances and whether repetition of multisession g-tACS may further outlast intervention efficacy; c) To identify predictors of gamma-tACS efficacy in AD patients.

Methods: We will carry out a randomised, double-blind, sham-controlled study followed by an open-label phase comparing gamma-tACS with sham-tACS in 70 patients with mild AD. Patients will fulfil current criteria of AD with positive amyloid and neurodegenerative markers (A+N+T+ framework). Patients will be randomized in two groups for the first controlled phase (1:1 ratio). At baseline (T0), Group 1 will receive gamma-tACS over the precuneus while Group 2 will receive sham-tACS for 5 days/week for 2 months (T1). At T1, all patients (Group 1 and Group 2) will receive a second treatment of gamma-tACS over the precuneus for 5 days/week for 2 months (open-label phase), with 2 months (T3) follow-up. tACS sessions will be provided in an outpatient clinic for 1 week (along with caregiver training), followed by home-based tACS provided by the caregiver with remote telemedicine supervision. Each interventional week will consist in 5 days of 1-hour daily tACS. At each time point, each patient will undergo an assessment of safety and tolerability, extensive clinical and cognitive evaluation, according to a standardized protocol, blood sampling for biomarkers determinations EEG for assessing brain entrainment and Transcranial Magnetic Stimulation protocols to indirectly assess cholinergic neurotransmission. Neuroimaging analyses, such as brain MRI and PET amyloid scans, will be performed at T0 and T1. The total study duration per patient from baseline to the end will be approximately 6 months.

Predictors of intervention efficacy will be considered, and we will evaluate modifiable factors, such as parameters of cognitive reserve by standardised assessment (i.e., education, occupation attainment or leisure activities), and non-modifiable genetic factors, such as Apolipoprotein E genotype.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

### Specific aim 2

To assess entrainment and neurophysiological effects of multisession gamma-tACS over the precuneus in AD.

**Aims:** a) To evaluate the effects of multisession gamma-tACS on brain entrainment in AD; b) To evaluate the effects of multisession gamma-tACS on cholinergic circuits in AD.

**Methods:** We will stem from the data collected at each time point of the randomised clinical trial. Brain entrainment will be assessed by EEG recording and highlighted by a modulation of EEG frequencies in the area of stimulation and in interconnected networks. State-of-the-art high-resolution quantitative EEG analysis will be performed in order to quantify the amplitude and peak frequency of EEG oscillations within and between brain regions. In particular, both time-frequency and coherence analysis will be performed to identify the relative power of each frequency band and to measure the synchronization between EEG signals. Using EEG, we will evaluate if the effect of gamma-tACS stimulation remains restricted to the area of stimulation or if it restores network connectivity between areas that are impaired in AD.

Moreover, we will consider short latency afferent inhibition (SAI), an indirect measure of cholinergic transmission obtained by Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), at each time point.

Correlation analyses between changes in brain entrainment or neurotransmitters circuits and MRI data will be carried out. In the same view, correlation analyses between neurophysiological data and cognitive data will be assessed.

### Specific aim 3



To assess biological effects of multisession gamma-tACS over the precuneus in AD.

**Aims:** a) To assess the effects of multisession gamma-tACS on pathophysiological markers of AD, considering measures of amyloidosis, neurodegeneration and inflammation; b) To demonstrate that multisession gamma-tACS induces changes in functional brain connectivity within the default mode network (DMN).

**Methods:** As animal models after gamma entrainment have shown a remarkable reduction of toxic Abeta and tau levels, we will assess markers of amyloidosis, neurodegeneration, astrogliosis and neuroinflammation in patients by using novel state-of-the-art technologies (SIMOA). Peripheral biomarkers will be determined in plasma (T0-T4), analysing A $\beta$ 1-38, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, Tau, pTau181, pTau231, neurofilament light (NfL), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and neurogranin. The modification of these biomarkers will show if indeed the entrainment of gamma oscillations has a modulatory effect on disease pathophysiology also in humans. Moreover, specific positron emission tomography (PET) radiotracers binding to amyloid (18F-flutemetamol) will be used to identify the topographical distribution of Abeta and how these changes over time, and if this is influenced by gamma-tACS in a subset of patients (n=25) (T0 and T1). Another aim of the present project will be to demonstrate changes of functional brain connectivity of the Default Mode Network (DMN) (i.e., precuneus), a key hub in AD, and MRI will be used to evaluate functional (resting state fMRI) connectivity between brain regions that share functional properties (n=45). In particular, functional EEG-derived coherence analysis will be compared to functional connectivity neuroimaging analysis to evaluate if the entrainment of neural cortical oscillations proceeds parallelly with a restoration of physiological functional and structural networks, in particular of the DMN (T0 and T1).

### Experimental design aim 1

A randomized, multi-centre, double-blind, sham-controlled study followed by an open-label phase comparing gamma-tACS with sham-tACS in patients with mild AD will be carried out (Mini-Mental State Examination  $\geq 22$ ) and A+T+N+ markers). The entire study duration per patient from baseline to end will be approximately 6 months. Patients (50-80 years), with a diagnosis of mild AD according to current criteria will be recruited and randomized to gamma-tACS or sham-tACS administration. Patients will be randomized in two groups for the first controlled phase (1:1 ratio). At baseline (T0), Group 1 will receive gamma-tACS over the precuneus while Group 2 will receive sham-tACS for 5 days/week for 2 months (T1). At T1, all patients (Group 1 and Group 2) will receive a second treatment of gamma-tACS over the precuneus for 5 days/week

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

for 2 months (open-label phase) (T2), with 2 months (T3) follow-up. Summarizing, Group 1 will undergo gamma-tACS stimulation both times (gamma-tACS/gamma-tACS), while Group 2 will undergo sham stimulation followed by real gamma-tACS (sham-tACS/gamma-tACS). tACS sessions will be provided in the hospitals for 1 week (along with caregiver training), followed by home-based tACS provided by the caregiver. Each interventional week will consist in 5 days of 1-hour tACS. Patients will be required to complete at least 80% of the tACS sessions during the study period. At each time point (T0-T3), each patient will undergo an assessment of safety and tolerability, clinical and cognitive evaluation, according to a standardized protocol, blood sampling for biomarkers/genetic determinations, EEG for assessing brain entrainment and Transcranial Magnetic Stimulation protocols to indirectly assess cholinergic transmission. Neuroimaging analyses, such as brain MRI and amyloid PET scans, will be performed at T0 and T1. The patient, the caregiver and the examiners will be blinded to the type of stimulation when applying tACS. The tACS device will be set to real or sham stimulation by a different researcher. The "double-blind mode" of the tACS stimulation software will be used for blinding. When the function is active, the operator (i.e., caregiver) can only monitor electrodes' impedance values before the stimulation begins, while no information is displayed during stimulation.

tACS delivery: tACS will be delivered in the hospital during the first week of treatment for caregiver training, and at the participants' home environment using an electrical stimulator. One electrode will be placed on the scalp over the precuneus (with the centre over Pz position according to the 10-20 international EEG coordinates) and the other over the right deltoid muscle. This particular montage was chosen after performing computational modelling of electric field distribution, showing that tACS with an extracephalic electrode led to significant entrainment of brain oscillations compared to other cephalic montages. To assess the implementation and successful application of the device in at-home settings, a remotely supervised system will record the number of effective stimulations, taking into consideration also safety measures, as current impedance.



Primary and secondary endpoints: The co-primary endpoints will be defined as: a) safeness of gamma tACS as measured by number of successful applications within safety parameters; and b) efficacy of gamma-tACS as measured by the change from baseline to follow-up in global cognition (Clinical Dementia Rating Scale-sum of boxes, CDR-SB) of gamma-tACS compared to sham stimulation.

The secondary endpoints will be defined as: a) the change from baseline to follow-up in memory performances and behavioural disturbances, as measured by the Rey Auditory Verbal Learning Test Immediate and Delayed Recall and the unfamiliar face-name associations task (FNAT), of gamma-tACS compared to sham stimulation; d) the identification of possible predictors on gamma-tACS efficacy, both modifiable and non-modifiable.

## Experimental design aim 2

The primary effect of neural entrainment will be highlighted by a modulation of EEG frequencies in the area of stimulation and in interconnected networks. State-of-the-art high-resolution quantitative EEG analysis will be performed in order to quantify the amplitude and peak frequency of EEG oscillations within and between brain regions. In particular, both time-frequency and coherence analysis will be performed to identify the relative power of each frequency band and to measure the synchronization between EEG signals, which is interpreted as an expression of their functional interaction. EEG will be recorded using a 64-channel EEG system. Eye movements and blinks will be detected through additional electrodes placed on the right peri-orbital region. Data will be sampled at 5000 Hz. Data will be analysed using the EEGLAB toolbox. Raw data will be processed to eliminate artefact from neurophysiological components (visual inspection and independent component analysis). The focal and brief high power-high frequency components will be isolated and removed from and independent component analysis to avoid possible contamination of the gamma-band with muscle high-frequency activity. Thus, a 3-minute artefact-free EEG will be segmented in 1-s epochs (180 epochs). For each epoch the gamma-band power will be quantified by applying a Fast Fourier Transform. The mean absolute band-power will be calculated by averaging single power values. The temporal power variations at different time points (T1, T2 and T3) compared to baseline (T0) will be calculated. Regarding network connectivity, after transformation to a time frequency representation, the strength of



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

network interactions will be estimated by calculation of coherence, which measures the synchrony between signals from different electrodes at each frequency range. Coherence is the most common measure used to determine if different areas of the brain are generating signals that are significantly correlated (coherent) or not significantly correlated (not coherent). It is used to determine if the signal content of two inputs are the same or different. If the signals measured by two electrodes are identical then they have a coherence value of 1; depending on how dissimilar they are the coherence value will approach 0. Using this method, we will evaluate if the effect of gamma stimulation remains restricted to the area of stimulation or if it restores network connectivity between areas that are impaired in AD.

TMS will be performed with a figure-of-eight coil (each loop diameter 70 mm) connected to a Magstim Bistim2 system (Magstim Company, Oxford, UK). SAI will be evaluated employing a conditioning stimulus of single pulses (200 ns) of electrical stimulation at the right median nerve at the wrist, using a bipolar electrode with the cathode positioned proximally, at an intensity sufficient to evoke a visible twitch of the thenar muscles. Different interstimulus intervals will be implemented (-4, 0, +4, +8 ms), fixed relative to the N20 component latency of the somatosensory evoked potential of the median nerve.

Secondary endpoints: The endpoint will be defined as: a) the change from the baseline to follow-up of gamma brain oscillations, of gamma-tACS, compared to sham stimulation; b) the change from baseline to follow-up in SAI as measured by TMS of gamma-tACS compared to sham stimulation.



### Experimental design aim 3

We will take advantage of blood and imaging markers to assess biological effects of gamma-tACS over the precuneus.

Blood-based biomarkers: Animal models after gamma-entrainment have shown a remarkable reduction of toxic Abeta and tau levels. In patients, this will be evaluated non-invasively by using novel state-of-the-art technologies (SIMOA). Peripheral biomarkers will be determined in plasma, analysing Aβ1-38, Aβ1-40, Aβ1-42, Tau, pTau181, pTau231, neurofilament light (NFL) and glial fibrillary acid protein (GFAP). All of these biomarkers have been shown to be altered in AD and to reflect both disease pathophysiology and disease progression.

Amyloid PET imaging: Specific positron emission tomography (PET) radiotracers binding to amyloid-beta (18F-flutemetamol) will be used to identify the topographical distribution of Abeta and how this changes over time and if this is influenced by gamma stimulation. Briefly, a composite cortical standardized uptake value ratio (SUVR) will be computed using a volume-weighted average across six brain regions of interest (frontal, parietal, lateral temporal and sensorimotor, anterior, and posterior cingulate cortices), normalized to whole cerebellar activity. The change over time in the regional SUVR will be assessed in terms of simple subtraction (SUVRFU-SUVRBL) and percent change ( $[(\text{SUVRFU} - \text{SUVRBL}) / \text{SUVRBL}] \times 100$ ), which represents change at follow-up (T1) relative to total signal at baseline (T0). This will confirm if amyloid pathology is reversible by gamma entrainment as remarkably observed in the animal models of disease.

Brain MRI: MRI will be used to evaluate functional (resting state fMRI) connectivity between brain regions that share functional properties. In particular, functional EEG-derived coherence analysis will be compared to functional connectivity neuroimaging analysis to evaluate if the entrainment of neural cortical oscillations proceeds parallelly with a restoration of physiological functional and structural networks, in particular of the Default Mode Network. Resting state fMRI will be acquired using a 3T scanner. For resting state fMRI, we will implement group ICA (GIFT) with a temporal concatenation approach to produce nine relevant common cerebral networks (dorsal attention network, sensorimotor network, default mode network, left and right frontoparietal networks, executive network, visual network, ventral salience network, and the cerebellar network). The modulation of network activation after tACS (at T1) will be compared to baseline values (T0) to evaluate if network connectivity is affected by gamma entrainment and which specific networks are involved. Moreover, single and multi-label Arterial Spin Labeling (ASL) will be also acquire in order to measure changes of brain perfusion after tACS (at T1) compared to baseline (T0), using a Perfusion Weighted FQ2T sequence. Specifically, quantitative Cerebral Blood Flow (CBF) (mL/100gr/minute) will be estimated and measured as an index of perfusion using FSL and BASIL

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

toolbox.

Secondary endpoints: The endpoints will be defined as a) the change from the baseline to follow-up of DMN connectivity, of gamma-tACS, compared to sham stimulation; b) the change from baseline to follow-up in blood markers of neurodegeneration and neuroinflammation of gamma-tACS compared to sham stimulation; c) the change from baseline to follow-up in amyloid deposition as measured by amyloid PET.

### Picture to support preliminary data

Figure\_preliminary\_LOI.pdf

### Hypothesis and significance

It is poorly understood how synchronizing gamma activity may eventually result in a cascade of favorable events counteracting AD progression when applied during long periods of time. Despite a clear role for gamma oscillations has been postulated (Benussi et al. Ann Neurol in press), it is still unknown how these alterations directly contribute to the underlying pathological processes. A fundamental question is whether alterations of gamma activity may represent the consequence of the disrupted synaptic activity or, on the contrary, may directly contribute to the ongoing neurodegenerative process. Recently, a seminal study found that exogenously-induced increase in brain 40 Hz gamma oscillations caused an increase in microglia activation and subsequent significant reduction of Abeta and tau depositions in a mouse model of AD, showing that induction of gamma activity in presymptomatic AD mice remarkably prevents subsequent neurodegeneration and behavioural deficits (Iaccarino et al., Nature 2016; Etter et al., Nature Comm 2019).

The core objective of the present project stems from these observations and is aimed to assess short and long-term clinical and biological effects of multisession gamma-tACS delivered over the precuneus in AD. This project integrates several fields of knowledge in a multidisciplinary approach. The collaborative innovation on ICT-based technological convergence, supported by our patent application for tACS in Alzheimer's Disease, will foster new research through the synergistic combination of different technologies and provide technical and economic benefits for the community.

This ambitious, innovative, and collaborative project has great potential to lead to breakthroughs in new cost-effective and minimally invasive, treatment approaches, ultimately advancing the development of precision medicine interventions.

## 5.5 Methodologies and statistical analyses

### Methods of data collection

The present project will be take advantage from novel and advanced technologies to assess the safety and efficacy of precuneus gamma-tACS in AD.



We will collect demographic, clinical, biological, neurophysiological and imaging data of AD patients at baseline and follow-up.

We will investigate the effect of tACS with EEG, to assess brain entrainment, blood biomarkers and amyloid PET, to assess neurodegenerative and neuroinflammation markers, brain MRI, to evaluate brain connectivity, and Transcranial Magnetic Stimulation to indirectly evaluate cholinergic circuits. We will consider cognitive and behavioral assessment, to tap memory disturbances and global cognition, and their changes over time. We will also consider possible modulators of treatment efficacy, both modifiable (i.e., education, occupation attainment or leisure activities), and non-modifiable genetic factors, such as Apolipoprotein E genotype.

### Statistic plan

Power analysis: Considering that there are no studies already implementing similar parameters on this patient population, effect sizes have been estimated from studies with other populations or with other specifications.

The "effect size"  $f(V)$  was calculated by direct method. Considering an estimated partial eta squared = 0.0165, equal to an effects size  $f$  of 0.1295 and, considering  $\alpha = 0.05$  and power  $(1-\beta) = 0.80$ , with a repeated measures study with 2 between-subjects factors (treatment) and within-subjects factor (time, for 4 repeated measures): the total estimated sample

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

size is of 65 patients. The proposed sample size of 70 patients should be adequate to achieve the main objective of the study and would allow monitoring for confounding factors or drop-out patients. This is a very feasible target considering the high prevalence of patients with mild AD in the general population.

### Statistical analysis

To assess the effect of gamma-tACS treatment on clinical, biological or instrumental scores over time, we will use a two-way mixed analysis of covariance (ANCOVA) with TIME as within-subject factors and TREATMENT (gamma/gamma stimulation vs sham/gamma stimulation) as between-subject factors. Moreover, we will separately evaluate effects of TIME and TREATMENT in the randomized, double-blind phase and in the open-label phase. Neuroimaging and neurophysiological data will be analysed using available tools, such as Statistical Parametric Mapping (SPM) or EEGLAB toolbox. The null hypothesis is that the difference between gamma-tACS vs sham-tACS at the acute follow-up equals to zero. No interim analysis is planned in which treatment groups will be compared.

### Timing of analysis data

This 2-year study will be focused on defining safety and efficacy of gamma tACS over the precuneus. Seventy patients will be screened and enrolled within the first 15 months (see Gantt chart) and each patient will be followed up to six months. The randomized, double blind, placebo controlled phase will last 2 months and it will be followed by an open label phase will last two months, with a further follow up of two months. At each time point, a clinical evaluation, blood sampling, EEG recording and TMS recording will be carried out. In a subgroup of patients brain MRI and amyloid PET will be also assessed. The total study duration per patient from baseline to the end will be approximately 6 months.

## 5.6 Expected outcomes

- tACS safety and tolerability
- Improvement of memory function and global cognitive functions after gamma tACS as compared to sham tACS
- Brain entrainment at gamma frequency after gamma tACS as compared to sham tACS
- Restoring amyloid processing, neurodegeneration and neuroinflammation after gamma tACS as compared to sham tACS
- Improvement of indirect markers of cholinergic neurotransmission after gamma tACS as compared to sham tACS
- Restoring brain connectivity, in particular of the Default Mode Network, after gamma tACS as compared to sham tACS



## 5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The following potential problems will be considered and fixed:

(1) Patients' recruitment and dropouts. Patients' recruitment for an experimental treatment could represent a potential pitfall of the study. However, the recruitment of AD patients will be performed in hub centres specialized in the diagnosis and treatment of dementia. This will ensure a continuous enrolment of new consecutive patients. Patients drop-outs are a common issue in studies involving elderly individuals suffering from cognitive decline and with relatively long study duration. Nonetheless, the sample size we plan to enrol is quite large. Despite the possibility of unexpected issues related to home-based delivery of treatment exists, our team will be available on call for any problem that may occur during sessions. This will assure self-confidence of the caregivers while limiting the possibility of stressful situations leading to consequent dropouts.

(2) Tolerability. When collecting neurophysiological data from a clinical population there are always concerns regarding the tolerability of the procedures, particularly in older adults. Planned remediation: (i) we have expertise in applying brain stimulation techniques to older populations, especially patients with dementia; (ii) we have extensive experience applying repeated sessions of non-invasive brain stimulation devices in large populations of subjects; (iii) in our past and ongoing non-invasive brain stimulation studies on patients with dementia, the multi-week protocol has been well tolerated, with a drop-out rate of only 5%; additionally, patients showed strong interest in completing the protocol and in participating to long interventions.



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

(3) Safety. tACS is a safe procedure, with no history of reported seizure across hundreds of published studies over the last 15 years. Moreover, the home-based treatment has been demonstrated to be safe and feasible, specifically with the device selected for the current proposal. Following the protocol in place for ongoing tACS trials in AD, Adverse Events (AEs) will be monitored during each tACS visit.

(4) Efficacy. It is possible that gamma-tACS has only subtle effects on cognitive performances, gamma power or ongoing pathological process. Planned remediation: (i) we will focus on EEG, MRI, PET, and biomarkers analyses on the stimulated brain regions, also comparing them to non-stimulated regions; (ii) in addition to group-level effects, we will assess individual changes.

(5) Ethics. Several ethical issues have to be considered. Patients will be informed regarding all aspects of the study and full written consent will be obtained from all participants according to the Declaration of Helsinki before participation.

Considering that patients will be recruited in the early phase of AD, they will be able to fully comprehend all aspects of the study. The study protocol, including all study procedures, sample size, statistical analysis plan, will have to be approved by local ethics committees. We have a very high expertise in ethics for non-invasive brain stimulation protocols in patients with several neurodegenerative disorders, including dementia, considering that several non-invasive brain stimulation protocols have already been approved at involved centres.

## 5.8 Significance and Innovation

The findings of this study will result in an increased understanding of the effects of rhythmic brain oscillations in the pathophysiology of AD which will be key for renormalizing those functions, providing also translational knowledge for other neurodegenerative disorders. Thus, if successful, the proposed project will ultimately result in novel, non-invasive and low-cost neural interventions for a dementing disorder which is still a great burden for society, for which we currently lack any disease-modifying therapies.

This process will be studied from many perspectives using novel technological approaches in order to highlight which are the ongoing necessary steps to promote these modifications. In the field of neurodegenerative disorders, these findings could yield a potential breakthrough in the treatment of a devastating disease which is destined to rise, for which we currently have no disease-modifying therapies.

## 5.9 Bibliography



Benussi A, Cantoni V, Grassi M, Brechet L, Michel CM, Datta A, Thomas C, Gazzina S, Cotelli MS, Bianchi M, Premi E, Gadola Y, Cotelli M, Pengo M, Perrone F, Scolaro M, Archetti S, Solje E, Padovani A, Pascual-Leone A, Borroni B. Increasing Brain Gamma Activity Improves Episodic Memory and Restores Cholinergic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*. 2022 ahead of print.

Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, Rudenko A, Gao F, Gillingham TZ, Mathys H, Seo J, Kritskiy O, Abdurrob F, Adaikkan C, Canter RG, Rueda R, Brown EN, Boyden ES, Tsai LH. Author Correction: Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*. 2018 Oct;562(7725):E1.

Etter G, van der Veldt S, Manseau F, Zarrinkoub I, Trillaud-Doppia E, Williams S. Optogenetic gamma stimulation rescues memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Nat Commun*. 2019 Nov 22;10(1):5322.

## 5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

We will invest month 1-2 of Year 1 for IRB approval and overall set-up (first milestone). Screening and recruitment will be carried from Q1 of Year 1 with 70% of patients enrollment at Q4 or Year 1 (second milestone) and until Q1 of Year 2, with 100% of patients recruitment (third milestone). Data collection will continue till Q3 of Year 2 (fourth milestone), while data

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

pre-processing will be carried out during data collection. Statistical analyses, writing of the report and results dissemination will be carried out over Q4 of Year 2 (fifth milestone).

#### Milestones 12 month

Milestone 1 (month 1 and 2): IRB approval and overall set-up.  
Milestone 2 (month 12): screening and recruitment of 70% of patients

#### Milestones 24 month

Milestone 3 (month 15): Screening and recruitment of 100% of patients recruitment.  
Milestone 4 (month 21): Recruitment, instrumental assessment and follow-up of 100% of patients.  
Milestone 5 (month 24): Statistical analyses, writing of the report and results dissemination.

#### Gantt chart

Borroni\_Gantt.pdf

## 5.11 Equipment and resources available

#### Facilities Available

ASST Spedali Civili Brescia (leading Unit; PI, Prof. Barbara Borroni) is already pioneering in the diagnosis and treatment of neurodegenerative disorders with non-invasive brain stimulation. Several facilities and a large set of equipment are already available to guarantee the feasibility of the research described in this proposal. The Centre is already equipped with a Magstim Bistim2 transcranial magnetic stimulator (Magstim Company, Oxford, UK), two D70 figure-of-eight coils, a Biopac MP-150 electromyograph (BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA) to indirectly assess in vivo specific neurotransmitter circuits. Furthermore, the Centre includes the Neuropsychology Unit and actively collaborates with the Neuroradiology Unit, equipped with a 3 tesla MRI scanner (Siemens), and the Department of Nuclear Medicine, equipped with a PET/CT tomograph (General Electric) for both FDG-PET and amyloid-PET. The Centre brings together several excellences allowing to study the disease from several aspects, from clinical, neuropsychological, neurophysiological, genetic and neuroimaging perspectives.

Fondazione Giglio (PI, Dr. Chiara Cupidi) is a leading centre for the diagnosis and treatment of neurodegenerative disorders in South of Italy. The Centre collaborates with the Neuroradiology Unit and the Department of Nuclear Medicine, equipped with a PET/CT tomograph for amyloid-PET.

University of Ferrara (PI, Prof. Koch) is a leading centre on neurophysiological analyses and the centre is fully equipped with software for imaging and EEG/TMS analyses.



Policlinico Tor Vergata (PI, Prof. Alessandro Martorana) combines multidisciplinary approaches in biological markers, being fully equipped with SIMOA technology and neurophysiological software, making this department a leading centre for research on neurodegenerative diseases in Italy.

#### Subcontract

none

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

BrainSync-AD is formed by renewed experts in clinical and translational research along with young and motivated neuroscientists, allowing continuation of existing collaboration and further development of previous joint research activities. BrainSync-AD researchers cover different fields of expertise in neurodegenerative dementias and in particular in Alzheimer Disease, ranging from clinical to neurophysiological and biological backgrounds. Moreover, research collaborators have a strong expertise in imaging analyses. The present project relies on different aspects unraveled by clinical trial and considering these different aspect may lead to a comprehensive understanding on the effect of the proposed intervention. Further, bringing together researchers at different career phases, BrainSync-AD fosters training of especially young

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

researchers (postdocs, early-stage group leaders) through researcher exchange, joint supervision, and mentoring. Synergistic utilisation of exclusive cutting-edge technologies, methods, patient samples, and data, available at different partner centres, is crucial in the research of neurodegenerative diseases.

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

### What is already know about this topic?

Interventions with the ability to extend maintenance of independence in individuals at early AD stages would have a tremendous impact on patients' and relatives' life, and the whole community. To achieve such a goal, there is urgent need for the development of new methods to treat, on a large scale, patients at high risk of conversion to dementia or in the earliest phase of disease and monitor the neurobiological effects of novel therapies in a simple and non-invasive way. Most non-invasive brain stimulation techniques, despite promising, are based on expensive equipment and require to be delivered in hospital settings by dedicated expert personnel, thus limiting their broad application to clinical populations. Recent findings have suggested transcranial Alternating Current Stimulation as a promising tool (Benussi et al., *Ann Neurol* in press; Menardi et al., *Aging Res rev* 2022; Di Lazzaro et al., *Clinical Neurophys* 2021). However, long term effects has never been explored.

### Details on what is already know about this topic

Non-invasive brain stimulation (NIBS) methods have the great potential of modulating gamma oscillations as well as cortical plasticity, and their use in the clinical ground is increasingly gaining attention. In recent years, treatments based on multiple NIBS sessions provided substantial evidence of short-term beneficial effects on cognitive functions in people with AD. NIBS methods are thought to induce relevant clinical effects by promoting changes in synaptic plasticity, whose impairment has been strictly associated to the underlying Abeta and tau pathology. In this context, most of the studies have applied repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), while only recently other techniques such as transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) have been put forward to directly modulate synchronization of brain oscillations at various frequencies, including gamma.

### What this reasearch adds?



In this project, we propose a novel approach that relies on home-based application of tACS, which represents a new non-invasive strategy to modulate brain connectivity in AD and reduce the progression of cognitive symptoms. The use of tACS in AD patients is novel at a conceptual and technical level, especially for its potential home-based application. However, to the best of our knowledge, no previous clinical trial has explored the application of tACS for enhancing cognition and restoring ongoing pathological process in at-home settings. The realization of the BrainSync-AD program has the ultimate ambition to validate a multiscale modelling framework to disentangle the mechanisms of interaction of gamma oscillations with dynamical brain networks, assimilate diverse neuroimaging data streams - much as in modern numerical weather prediction - characterise and reshape the individual brain's dynamical landscape.

### Details on what this reasearch adds

The present project opens several perspectives in the treatment of AD by non invasive brain stimulation techniques. A customized device will allow for remotely supervised, at-home application of tACS, complying with stringent safety regulations. Once safety and efficacy of tACS will be demonstrated in AD, further developments will be expected including: (i) individual tACS protocols using frequencies of stimulation based on patients' EEG recordings, (ii) closed-loop EEG-tACS, allowing to tailor temporal and spatial stimulation patterns based on real-time brain activity recording (e.g., injection of burst of 40 Hz stimulation only at the peak of slow oscillatory frequencies), and (iii) tACS delivered during sleep.

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

The availability of such a low-cost technology delivered at home, if effective, would open incredibly new perspectives for the management of AD. If proven successful, domiciliary treatments based on daily tACS sessions might become a reality for



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

AD patients, for which ad hoc brain stimulation devices could be developed by companies producing medical devices. To this, a customized device will be developed to allow for remotely supervised, at-home application of tACS, complying with stringent safety regulations.

Finally, we hypothesize that tACS might be used in combination with future therapies for a synergistic effect. This project will provide the first critical step for a widespread, affordable and economic diffusion of tACS treatment, and will contribute to further clarify its mechanisms of action and target engagement. Finally, starting from the results of the present research program, we expect remarkable future developments at the level of personalised medicine.

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

This project will provide the first critical step for a widespread, affordable and economic diffusion of tACS treatment, and will contribute to further clarify its mechanisms of action and target engagement. Starting from the results of the present research program, we expect remarkable future developments at the level of clinical trials as well as at the level of personalized medicine. The realization of the BrainSync-AD program has the ultimate ambition to validate a multiscale modelling framework to disentangle the mechanisms of interaction of gamma oscillations with dynamical brain networks, assimilate diverse neuroimaging data streams "much as in modern numerical weather prediction" characterize and reshape the individual brain's dynamical landscape. Through plasticity mechanisms, by appropriately reshaping dynamics, we aim to restore healthy connectivity and restore cognitive functions.

 <b>Ministero della Salute</b> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## 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	30.400,00	30.400,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	420.000,00	0,00	420.000,00	51,22
3a.1 Equipment (Leasing -	135.500,00	0,00	135.500,00	16,52
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	142.500,00	0,00	142.500,00	17,38
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	10.000,00	0,00	10.000,00	1,22
7 Travels	22.500,00	0,00	22.500,00	2,74
8 Publication Costs	15.500,00	0,00	15.500,00	1,89
9 Dissemination	18.000,00	0,00	18.000,00	2,20
10 Overheads *	50.000,00	0,00	50.000,00	6,10
11 Coordination Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	0,73
<b>Total</b>	<b>850.400,00</b>	<b>30.400,00</b>	<b>820.000,00</b>	<b>100,00</b>

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

Report the Co-Funding Contributor:

Co-funding: 1 month/person for the PI, each Research Collaborators, the two researchers under 40, and the Co-PI.

Budget Justification	
1 Staff Salary	1 month/person for each PI, Co-PI, and Research Collaborators of each Unit of the present project and for permanent staff
2 Researchers' Contracts	costs coverage for personal to be hire, as stated in the present project, young post-docs/research assistants
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	tACS devices, EEG devices
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	lab consumables for blood sampling; lab materials for biological and genetic analyses, imaging scan costs (PET amyloid and brain MRI)



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**



**Project Code:** PNRR-POC-2022-12376021

**Call section:** Proof of concept

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BORRONI BARBARA

3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	centralised dataset set up and management
7 Travels	travel costs to cover participation of researchers of the present project to international and national meetings
8 Publication Costs	costs to cover publications of the results of the present project in open access journal
9 Dissemination	to disseminate the results of the present project through scientific meetings
10 Overheads	overheads of each administrative unit
11 Coordination Costs	costs to coordinate the project among the participating units

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Proposed total budget UO1 Institution: ASST Spedali Civili Brescia (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	14.200,00	14.200,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	130.000,00	0,00	130.000,00	39,39
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	80.500,00	0,00	80.500,00	24,39
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	57.000,00	0,00	57.000,00	17,27
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	10.000,00	0,00	10.000,00	3,03
7 Travels	9.500,00	0,00	9.500,00	2,88
8 Publication Costs	7.000,00	0,00	7.000,00	2,12
9 Dissemination	9.000,00	0,00	9.000,00	2,73
10 Overheads	21.000,00	0,00	21.000,00	6,36
11 Coordination Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	1,82
<b>Total</b>	<b>344.200,00</b>	<b>14.200,00</b>	<b>330.000,00</b>	<b>100,00</b>





*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

**Project Code:** PNRR-POC-2022-12376021



**Call section:** Proof of concept

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BORRONI BARBARA



### Budget Justification

1 Staff Salary	1 month/person Barbara Borroni
2 Researchers' Contracts	2 years salary to Dr. Valentina Cantoni (35.000 euros/year), 2 years salary to a post-hoc researcher assistant to be hired (30.000 euros/year)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	tACS devices (71.000 euros) and EEG cups (9.500 euros) - co-funding for project duration
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	costs for MRI scans, lab consumables for blood sampling, consumables for neurophysiological examinations
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	centralised dataset - set up and management
7 Travels	travel costs to participate to national and international meetings to present the results of the present project
8 Publication Costs	coverage of publication costs of the results of the present project in international open label journals
9 Dissemination	to disseminate the results of the present projects through scientific meetings
10 Overheads	overheads to cover administrative costs
11 Coordination Costs	coordination costs among the participating units



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Proposed total budget UO2 Institution: Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù (PA) (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	3.800,00	3.800,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	170.000,00	0,00	170.000,00	51,83
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	55.000,00	0,00	55.000,00	16,77
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	60.000,00	0,00	60.000,00	18,29
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	9.000,00	0,00	9.000,00	2,74
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,52
9 Dissemination	9.000,00	0,00	9.000,00	2,74
10 Overheads	20.000,00	0,00	20.000,00	6,10
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>331.800,00</b>	<b>3.800,00</b>	<b>328.000,00</b>	<b>100,00</b>

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Budget Justification	
1 Staff Salary	1 person/month of the Research Collaborator of this Unit
2 Researchers' Contracts	2 years contract to Dr Elisa Zummo and Lucia Mencarelli (30.000 euros/year) and 2 years contract to post-hoc researcher (25.000 euros/year)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	tACS devices - confounding for project duration
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	costs to cover PET amyloid scans and lab consumables for blood sampling, costs for consumable for neurophysiological examinations
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	travel costs to participate to international or national meetings to present the results of the present projects
8 Publication Costs	publications costs to publish the results of the present project in international open-access journals
9 Dissemination	costs to disseminate the results of the present projects through scientific meetings
10 Overheads	overheads to cover administrative costs
11 Coordination Costs	none

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Proposed total budget UO3 Institution: Università degli Studi di Ferrara (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	5.200,00	5.200,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	88,24
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	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	2,94
8 Publication Costs	2.000,00	0,00	2.000,00	2,94
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	4.000,00	0,00	4.000,00	5,88
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>73.200,00</b>	<b>5.200,00</b>	<b>68.000,00</b>	<b>100,00</b>



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

**Project Code:** PNRR-POC-2022-12376021



**Call section:** Proof of concept

**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BORRONI BARBARA

## Budget Justification

1 Staff Salary	1 month/person for the Research Collaborator of this Unit
2 Researchers' Contracts	2 years salary to Dr. Martina Assogna (30.000 euros/year)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	none
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	travel cost to participate to national/international meetings to present the results of the present project
8 Publication Costs	fees of open access international journals to publish the results of the present project
9 Dissemination	none
10 Overheads	overheads to cover administration costs
11 Coordination Costs	none

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

Proposed total budget UO4 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata (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	7.200,00	7.200,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	60.000,00	0,00	60.000,00	63,83
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	25.500,00	0,00	25.500,00	27,13
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	2.000,00	0,00	2.000,00	2,13
8 Publication Costs	1.500,00	0,00	1.500,00	1,60
9 Dissemination	0,00	0,00	0,00	0,00
10 Overheads	5.000,00	0,00	5.000,00	5,32
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
<b>Total</b>	<b>101.200,00</b>	<b>7.200,00</b>	<b>94.000,00</b>	<b>100,00</b>



*Ministero della Salute*

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

**PNRR: M6/C2\_CALL 2022 Full Proposal**



**Finanziato  
dall'Unione europea**

**NextGenerationEU**

**Project Code:** PNRR-POC-2022-12376021

**Call section:** Proof of concept



**Applicant Institution:** Regione Lombardia - Direzione  
Generale Sanità

**Applicant/PI Coordinator:** BORRONI BARBARA

## Budget Justification

1 Staff Salary	1 month/person for the Research Collaborator and the Research Under 40 of this Unit
2 Researchers' Contracts	2 years contract to Dr. Picazio Silvia ( 30.000 euros/year)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	SIMOA customized kits and lab consumables
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	participation to national/international meetings to present the results of the present project
8 Publication Costs	publication costs for open access journals
9 Dissemination	none
10 Overheads	overheads to cover administration costs
11 Coordination Costs	none




 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b></p>	 <p><b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU</p>
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

## Principal Investigator Data

Cognome: BORRONI  
 Nome: BARBARA  
 Genere: F  
 Codice fiscale: BRRBBR74D47D918G  
 Documento: Carta d'identità, Numero: AT6155604  
 Data di nascita: 07/04/1974  
 Luogo di nascita: Gardone VT  
 Provincia di nascita: BS  
 Indirizzo lavorativo: Piazza Spedali Civili 1  
 Città: Brescia  
 CAP: 24123  
 Provincia: BS  
 Email: bborroni@inwind.it  
 Altra email: barbara.borroni@unibs.it  
 Telefono: +393474121968  
 Qualifica: Dirigente Medico  
 Struttura: Neurologia  
 Istituzione: Azienda ASST Spedali Civili di Brescia  
 Datore/ente di lavoro? Yes  
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes  
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:  
 Nome istituzione SSN: ASST Spedali Civili Brescia  
 Tipo contratto: Professore Associato convenzionato SSN con contratto art.6 comma 11 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore

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.

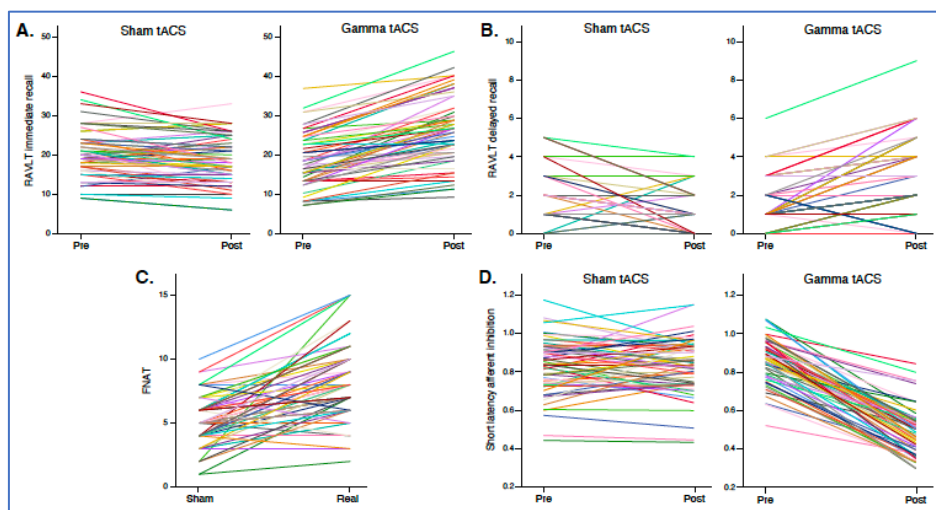
By submitting this proposal, I declare that no significant part or parts of it are recipient of any other public or private funding and that consequently there isn't any so-called double financing pursuant to art. 9 of Regulation (EU) 2021/241, i.e. that there is no duplication in the financing of the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

 <i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità <b>PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</b>	 <b>Finanziato dall'Unione europea</b> NextGenerationEU
<b>Project Code:</b> PNRR-POC-2022-12376021	<b>Call section:</b> Proof of concept
<b>Applicant Institution:</b> Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	<b>Applicant/PI Coordinator:</b> BORRONI BARBARA

**Project validation result**

---

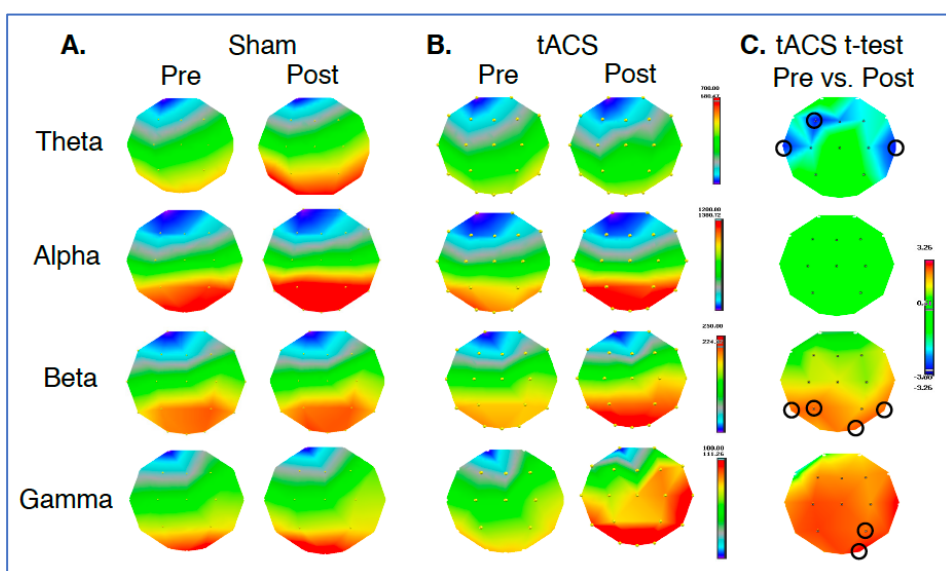




**Figure 1. Neuropsychological and neurophysiological scores pre and post sham or  $\gamma$ -tACS.**

Panel A. Spaghetti plots of RAVL total recall, Panel B. RAVL long delayed recall, and Panel C. FNAT scores. Panel C. Spaghetti plots of SAI measures. Legend: RAVL = Rey auditory verbal learning test; FNAT = face-name associations task; tACS = transcranial alternating current stimulation; SAI = short-latency afferent inhibition. \*For FNAT, results are reported during stimulation.

*Benussi et al., Ann Neurol in press*



**Figure 2. Result of the EEG Frequency analysis.**

Frequency bands: theta (3-6 Hz), alpha (6-12 Hz), beta (12-20 Hz), gamma (20-40 Hz). Panel A. Power maps pre and post sham stimulation. Panel B. Power maps pre and post  $\gamma$ -tACS. Panel C. t-Maps of the paired t-test post vs. pre  $\gamma$ -tACS. Blue areas indicate a power decrease after  $\gamma$ -tACS, red areas a power increase. Significant effect at  $p < 0.05$  were found on electrodes F3, T3 and T4 for theta (decrease after  $\gamma$ -tACS), on electrodes P3, T5, T6 and O2 for beta (increase after  $\gamma$ -tACS), and on electrodes T4 on O2 for gamma (increase after  $\gamma$ -tACS). No effect was found in the alpha band after  $\gamma$ -tACS, and no effect was found on any bands when comparing pre vs. post sham stimulation.

*Benussi et al., Ann Neurol in press*