

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 **BERNARDO MARIA DELL'OSSO**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12376693**, dal titolo **BipOIAR Disorder Integrative stagiNG: incorporating the role of biomarkers into Progression Across Stages (BOARDING-PASS)**;

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 1° 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 **BERNARDO MARIA DELL'OSSO** (codice fiscale **DLLBNR78D12F205R**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376693** dal titolo **BipOIAR Disorder Integrative staging: incorporating the role of biomarkers into Progression Across Stages (BOARDING-PASS)**

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. **BERNARDO MARIA DELL'OSSO**, codice fiscale **DLLBNR78D12F205R**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376693** dal titolo **BipOIAR Disorder Integrative stagiNG: incorporating the role of biomarkers into Progression Across Stages (BOARDING-PASS)**, 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 **1.000.000,00€** (Euro **un milione/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 - **BERNARDO MARIA DELL'OSSO**, codice fiscale **DLLBNR78D12F205R**

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376693	Project topic: C2) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia
PI / Coordinator: dell'osso bernardo maria	Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	Istitution that perform as UO for UO1: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

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

Proposal title: BipOIAR Disorder Integrative staging: incorporating the role of biomarkers into Progression Across Stages (BOARDING-PASS)

Duration in months: 24

MDC primary: Psichiatria

MDC secondary: Psichiatria

Project Classification IRG: Brain Disorders and Clinical Neuroscience

Project Classification SS: Clinical Neuroscience and Neurodegeneration - CNN

Project Keyword 1: Neuroimaging, functional, biochemical, and neuropathological studies to assess the onset, progression, treatment, and development of biomarkers for brain disorders.



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

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords:

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'.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

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



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

Bipolar Disorder (BD) is a highly prevalent (about 1% in the general population) and debilitating condition with mounting evidence of temporal progression, which supports the need to use a staging model in order to identify stage-appropriate treatment that can modify the course of the illness. To date, various staging approaches have been proposed; however, they mainly rely on clinical criteria, lack of an agreement on the definition of stages, and provide limited operationalized cut-off points.

Recent advances in the field of biological markers (e.g., gene transcription modulation, neurotrophic signaling, immune-inflammatory pathways, microbiota), neuroimaging (structure and function of large brain scale systems) and artificial intelligence (e.g., machine learning approaches) might help defining staging models with greater level of precision allowing a more personalized approach to the patient.

Based on this scenario, the aim of the present collaborative study is to prospectively evaluate BD temporal progression, based on a validated clinical staging model, while assessing multiple putative biomarkers and neuroimaging phenotypes on the probability of transition across stages. To this end, a sample of 120 BD patients (age 18-70 years) will be recruited at three secondary-level psychiatric services in Italy (Milan, Bergamo, Chieti). Patients will enter a four time-point assessment: baseline (T0), 6 months (T1), 12 months (T2) and 18 months (T3). At each time point socio-demographic/clinical variables will be collected and clinical stages will be assigned based on Kupka & Hillegers staging model (2012). Moreover, peripheral venous blood and unstimulated saliva samples will be collected to perform DNA and exosomal miRNAs extractions and assess the epigenetic regulation of C-reactive protein, proinflammatory cytokines and BDNF, as well as the levels of main bacterial phyla. In Addition, 3T structural and functional magnetic resonance imaging will be performed at baseline, T2, and T3. Graph theory metrics will be used to investigate changes in gyrification-based structural covariance networks associated with illness progression and changes in the functional connectome at resting state. Multiple, complementary approaches to achieve maximal inter-site consistency in imaging (such as in the ENIGMA Network) will be implemented. Finally, all the above mentioned measures will be entered in a Support Vector Machine based Machine Learning (ML) algorithm to develop

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

a new BD staging model, integrating clinical and neurobiological phenotypes. Results may contribute to the conceptualization of a standardized approach with the potential of more accurately characterize BD patients, timely define their illness trajectory and deliver tailored treatment since early phases.

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

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	09319690963	asst fatebenefratelli sacco	PI		X
2 - asst papa giovanni xxiii bergamo	04114370168	Dept of Mental health and Addiction	Collaborator		X
3 - asl 2 abruzzo lanciano vasto chieti	02307130696	Dept of Mental health	Collaborator	X	X
4 - universita di teramo	92012890676	Facolta di Bioscienze	Collaborator	X	

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Gesi Camilla	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	co pi
2 - Bondi Emi	asst papa giovanni xxiii bergamo	Collaborator
3 - DI GIORGIO ANNABELLA	asst papa giovanni xxiii bergamo	Collaborator
4 - Martinotti Giovanni	asl 2 abruzzo lanciano vasto chieti	Collaborator
5 - D'ADDARIO CLAUDIO	universita di teramo	Collaborator
6 Under 40 - Cremaschi Laura Angela	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Collaborator
7 Under 40 - Palazzo Mariacarlotta	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Gesi Camilla	X			22/08/1978	F
2 - Bondi Emi				25/11/1958	F
3 - DI GIORGIO ANNABELLA				07/04/1974	F
4 - Martinotti Giovanni				14/10/1976	M
5 - D'ADDARIO CLAUDIO				18/04/1975	M
6 Under 40 - Cremaschi Laura Angela				29/11/1986	F
7 Under 40 - Palazzo Mariacarlotta				02/02/1983	F

Responsible who requests CE authorization: dell'osso bernardo maria

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

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 - GIRONE NICOLAJA	Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	13/09/1991	F	recruitment assessment	Master s Degree	freelance psychologist
1 - MARTELLA FRANCESCA	universita di teramo	05/04/1997	F	epigenetic analyses	Master s Degree	research internship
2 - MASONE ANTONIO	asl 2 abruzzo lanciano vasto chieti	07/03/1988	M	epigenetic analyses	Master s Degree	fellowship holder

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via G. B. Grassi 74, 20157 - Milano, Italy

PEC: protocollo.generale@pec.asst-fbf-sacco.it

Operative Unit Number 2:

Address: Piazza OMS 1, 24127 - Bergamo, Italy

PEC: ufficioprotocollo@pec.asst-pg23.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via dei Vestini s.n.c. - Palazzina N (ex Palazzina SE.BI) - 66100 Chieti, Italy

PEC: info@pec.asl2abruzzo.it

Operative Unit Number 4:



Address: Via R. Balzarini 1, 64100 Teramo, Italy

PEC: protocollo@pec.unite.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: //

PEC: //

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: dell'osso
First Name: bernardo maria

Last name at birth:
Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 12/04/1978

Place of Birth: Milano

Official H index (Scopus or Web of Science): 46.0

Scopus Author Id: 13605549800

ORCID ID: 0000-0001-9370-5365

RESEARCH ID: K-8030-2016

Contact address

Current organisation name: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: asst fatebenefratelli sacco

Street: Ospedale Sacco, via GB Grassi 74

Postcode / Cedex: 20157

Town: Milano

Phone: +393282170880



Phone 2: 00390255035994

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan	Specialization / Specializzazione	Treatment of Major Depression	2002	2006
University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Clinical Assessment of Schizophrenia	1997	2002

Personal Statement:

The P.I. will be responsible for coordinating a complex network of clinicians, researchers and laboratory personnel across the four sites and for setting strict deadlines to facilitate the project's progression. Particular duties will include coordination of patient recruitment, database management, organization of regular meetings with the other key people involved, transfer of biological material within the network, future dissemination of results. Moreover, he will be the coordinator of Operative Unit 1 at the Bipolar Disorder Clinic, ASST FBF Sacco, Milan, and will supervise the assessment procedures and patients' stratification according to the proposed staging model.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Fatebenefratelli Sacco	Department of Mental Health and Addictions	Milan, Italy	Head	2021	2022
ASST Fatebenefratelli Sacco	Fatebenefratelli Hospital / Multispecialty Psychiatric Unit	Milan, Italy	Ad Interim Director	2021	2022
ASST Fatebenefratelli Sacco	Sacco University Hospital / Multispecialty Psychiatric Unit	Milan, Italy	Director	2018	2022
University of Milan	Faculty of Medicine	Milan, Italy	Full Professor of Psychiatry	2021	2022
University of Milan	Faculty of Medicine	Milan, Italy	Associate Professor of Psychiatry	2017	2021
University of Milan	Faculty of Medicine	Milan, Italy	Confirmed Assistant Professor of Psychiatry	2012	2017
University of Milan	Faculty of Medicine	Milan	Assistant Professor of Psychiatry	2009	2012

Other awards and honors

2009: he received the Fellowship Award from the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP).



2013: he received a young investigator Fellowship Award from the International Society of Bipolar Disorders (ISBD).

Other CV informations

Prof. Dell'Osso participates in numerous international collaborative research projects in the Bipolar Disorder (ISBD), Anxiety Disorders (ECNP-ADRN) and Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders fields, as well as being a member of the directory board of the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS). His main fields of research are neuropsychobiology, genetics and epigenetics of affective disorders, obsessive-compulsive spectrum disorders, neuropsychopharmacological treatments and brain stimulation. Member of several national and international scientific institutions (SOPSI, SINPF, ECNP, WFSBP, CINP), he forms part of the editorial board of different international peer-reviewed journals including the International Journal of Bipolar Disorders and CNS Spectrums.



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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Meta-review of metanalytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of Major Depression	Review	167-177	7	2011	10.2174/1745017901107010167	22135698	74	F
Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients	Article	513-517	27	2012	10.1016/j.eurpsy.2011.02.008	21621982	58	F
Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal	Review	7-20	28	2013	10.1016/j.eurpsy.2011.11.003	22521806	133	F
How to manage obsessive-compulsive disorder (OCD) under COVID-19: A clinician's guide from the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) and the Obsessive-Compulsive and Related Disorders Research Network (OCRN) of the European College of Neuropsychopharmacology	Article	152174	100	2020	10.1016/j.comppsy.2020.152174	32388123	71	L

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice	Review	1885-1909	11	2015	10.2147/NDT.S83130	26257524	43	F
Selective DNA methylation of BDNF promoter in bipolar disorder: Differences among patients with BD-I and BD-II	Article	1647-1655	37	2012	10.1038/npp.2012.10	22353757	116	C
A preliminary study of endocannabinoid system regulation in psychosis: Distinct alterations of CNR1 promoter DNA methylation in patients with schizophrenia	Article	132-140	188	2017	10.1016/j.schres.2017.01.022	28108228	35	L
Assessing working memory via n-back task in euthymic bipolar i disorder patients: A review of functional magnetic resonance imaging studies	Article	63-70	68	2013	10.1159/000352011	23881005	31	C
Augmentative repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the acute treatment of poor responder depressed patients: A comparison study between high and low frequency stimulation	Article	271-276	30	2015	10.1016/j.eurpsy.2014.12.001	25572482	27	F
Use of adjunctive stimulants in adult bipolar depression	Review	55-68	16	2013	10.1017/S1461145712000326	22717304	20	F
Antidepressants in bipolar disorder: Analysis of correlates overall, and in BD-I and BD-II subsamples	Article	352-358	292	2021	10.1016/j.jad.2021.05.043	34139408	0	F
Altered prefrontal cortex activity during working memory task in Bipolar Disorder: A functional Magnetic Resonance Imaging study in euthymic bipolar I and II patients	Article	116-122	184	2015	10.1016/j.jad.2015.05.026	26074021	34	F
Epigenetic modulation of BDNF gene: Differences in DNA methylation between unipolar and bipolar patients	Article	330-333	166	2014	10.1016/j.jad.2014.05.020	25012449	67	F
Regulation of gene transcription in bipolar disorders: Role of DNA methylation in the relationship between prodynorphin and brain derived neurotrophic factor	Article	314-321	82	2018	10.1016/j.pnpbp.2017.08.011	28830794	16	L
American tertiary clinic-referred bipolar II disorder versus bipolar I disorder associated with hastened depressive recurrence	Article	2	5	2017	10.1186/s40345-017-0072-x	28124233	9	F
The impact of psychosis on brain anatomy in bipolar disorder: A structural MRI study	Article	100-109	233	2018	10.1016/j.jad.2017.11.092	29223329	22	L
Correlates of current rapid-cycling bipolar disorder: Results from the Italian multicentric RENDiBi study	Article	82-89	62	2019	10.1016/j.eurpsy.2019.09.001	31550582	5	L
Age at onset in patients with bipolar i and II disorder: A comparison of large sample studies	Article	57-63	201	2016	10.1016/j.jad.2016.04.009	27177297	17	F
Clinical characterization of Italian suicide attempters with bipolar disorder	Article	271-277	23	2018	10.1017/S1092852917000384	28631584	8	F
Psychotic versus non-psychotic bipolar disorder: Socio-demographic and clinical profiles in an Italian nationwide study	Article	772-781	53	2019	10.1177/0004867418823268	30658550	10	L

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



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

** Autocertificata



Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV							
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit. **
Clinical predictors of acute response to transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depression	Article	25-30	219	2017	10.1016/j.jad.2017.05.019	28505499	34
Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: A 4-year follow-up naturalistic study	Article	135-141	110	2008	10.1016/j.jad.2008.01.017	18329720	48
The noradrenergic action in antidepressant treatments: Pharmacological and clinical aspects	Review	723-732	17	2011	10.1111/j.1755-5949.2010.00217.x	21155988	60
Epigenetic modulation of BDNF gene in patients with major depressive disorder	Article	1873-2402	73	2013	10.1016/j.biopsych.2012.07.009	22901293	65
Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study	Article	356-361	28	2013	10.1016/j.eurpsy.2012.09.001	23182847	97
Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia	Article	1-4	42	2013	10.1016/j.pnpbp.2012.10.008	23085074	111
The prevalence and burden of bipolar depression	Review	S3-S11	169	2014	10.1016/S0165-0327(14)70003-5	25533912	119
Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: A naturalistic study	Article	385-391	260	2010	10.1007/s00406-009-0085-2	19911248	129
How to manage obsessive-compulsive disorder (OCD) under COVID-19: A clinician's guide from the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) and the Obsessive-Compulsive and Related Disorders Research Network (OCRN) of the European College of Neuropsychopharmacology	Article	152174	100	2020	10.1016/j.comppsy.2020.152174	32388123	71
Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics	Article	321-365	17	2016	10.1080/15622975.2016.1181783	27403679	73

** Autocertificata

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Centro di Ricerca Coordinata Aldo Ravelli for Neurotechnology and Brain Therapeutic	University of Milan (Dipartimento di Scienze della Salute, DISS)	2018-2022	Bupropion for depression in Parkinson's disease: clinical and epigenetic correlates	Collaborator	93.000,00	http://www.diss.unimi.it/ecm/home/ricerca/centri-di-ricerca
Agenzia Nazionale di Valutazione del Sistema Universitario e della Ricerca (ANVUR)	University of Milan, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti (DEPT)	2018-2019	Finanziamento Annuale delle Attività di Base di Ricerca FFABR	Coordinator	3.000,00	https://www.anvur.it/wp-content/uploads/2018/05/Beneficiari_FFA BR_Ricercatori.pdf

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi	University of Milan	2020	Mobile Guardian: Monitoraggio e Gestione del Rischio per la Salute Mentale delle Popolazioni Fragili nel periodo iper- e post-endemico	Coordinator	118.181,00	https://www.dibic.unimi.it/ecm/home/ricerca/centri-di-ricerca/crprei
AFSP	Stanford University	2019-2021	Pilot Study to Identify Modifiable Transdiagnostic Suicide Attempt Risk Factors	Collaborator	100.000,00	https://afsp.org/grant/pilot-study-to-identify-modifiable-transdiagnostic-suicide-attempt-risk-factors
European Cooperation in science and technology (COST) ACTION CA 16207	University of Milan	2017-2022	European Network for Problematic Usage of the Internet	Collaborator	750.304,00	https://www.cost.eu/actions/CA16207/
European Commission, Program FP7 Marie Curie	University of Milan	2011-2015	EUSARNAD - Joint European and South African Research Network in Anxiety Disorders	Collaborator	289.000,00	https://edukad.etag.ee/project/3245?lang=en

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Gesi

First Name: Camilla

Last name at birth:

Gender: F

Title: co pi

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 22/08/1978

Place of Birth: Pisa

Official H index (Scopus or Web of Science): 27.0

Scopus Author Id:8965097900

ORCID ID:0000-0001-6898-4374

RESEARCH ID:AAM-4591-2020

Contact address

Current organisation name: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: asst fatebenefratelli sacco

Street: via Giovanni Battista Grassi 74

Postcode / Cedex: 20129

Town: Milano

Phone:+393408602160



Phone 2: 340 8602160

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pisa, Pisa (Italy)	PhD	Clinic management and neurobiology of affective disorders	2007	2010
University of Pisa, Pisa (Italy)	Specialization / Specializzazione	In depth training and understanding to plan and conduct clinical trials	2005	2005
University of Pisa, Pisa (Italy)	Specialization / Specializzazione	Tertiary care management specializing in the treatment of mood and anxiety disorders	2004	2007
University of Pisa, Pisa (Italy)	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical education	1998	2004

Personal Statement:

The main goal of the project is to assess the role of biotypes on the probability of stage transition in Bipolar Disorder. My responsibility as co-PI will be to assist the PI in project management, especially 1) overseeing the multidisciplinary team in recruitment, assessment and follow-up of subjects with Bipolar Disorder, 2) ensuring that all procedures are conducted with the highest standards and in compliance with applicable regulations, and 3) reporting accomplishments to the MOH and delivering the findings to the scientific community. To these aims, I will rely on the expertise developed at the Clinic of Pisa, a tertiary, University center specialized in the treatment of mood disorders, and within collaborative research projects I took part over the past years.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Columbia University	Department of Social Work	New York, New York (USA)	Visiting fellow	2010	2010
University of Pisa	Department of Clinical and Experimental medicine-Section of Psychiatry	Pisa (Italy)	Post-doctoral fellow	2011	2014
University of Pisa	Department of Clinical and Experimental medicine-Section of Psychiatry	Pisa (Italy)	Research fellow	2015	2017
ASST Fatebenefratelli-Sacco	Department of Psychiatry and Addiction	Milan (Italy)	Consultant Psychiatrist	2017	2022



Other awards and honors

2017: ASN-National Scientifica Abilitation SSN 06D5, Med-25 - Seconda Fascia (up to 2026)
since 2016: member of the Italian Society of Psychiatry (SIP)
2016: Poster award 9th Pisa days of Psychiatry and Clinical Psychopharmacology
2015: Poster award 8th Pisa days of Psychiatry and Clinical Psychopharmacology

Other CV informations

I took part in the following research collaboration networks:
2016-2017: Italian Network for Research on Psychoses (center of Pisa-collaboartor)
2015-2016: Italian network for Adult Autism Subthreshold Spectrum (center of Pisa-coordinator)
2006-2017: International Spectrum Collaborative Project (center of Pisa)

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Rethinking Catatonia: New Insights from the Autism Spectrum	Article in press	ONLINE AHEAD OF PRINT	ONLINE AHEAD OF PRINT	2022	10.2174/1871527321666220406105844	35388766	0	L
Gender differences in misdiagnosis and delayed diagnosis among adults with autism spectrum disorder with no language or intellectual disability	Article	ARTICLE NUMBER 912	11	2021	10.3390/brainsci11070912	34356146	4	F
How did covid-19 affect suicidality? Data from a multicentric study in lombardy	Article	ARTICLE NUMBER 2410	10	2021	10.3390/jcm10112410	34072386	1	F
Complicated Grief: What to Expect After the Coronavirus Pandemic	Review	ARTICLE NUMBER 489	11	2020	10.3389/fpsy.2020.00489	32574243	42	F
The mediating effect of trauma and stressor related symptoms and ruminations on the relationship between autistic traits and mood spectrum	Article	123-129	279	2019	10.1016/j.psychres.2018.10.040	30366638	29	L
Rumination, posttraumatic stress disorder, and mood symptoms in borderline personality disorder	Article	1231-1238	15	2019	doi: 10.2147/NDT.S198616	31190829	19	L



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Correlates of autistic traits among patients with borderline personality disorder	Article	7-11	83	2018	10.1016/j.comppsy.2018.01.002	29500962	35	L
Adult separation anxiety disorder in complicated grief: an exploratory study on frequency and correlates	Article	6-12	72	2017	10.1016/j.comppsy.2016.09.002	27683967	12	F
Psychotic spectrum symptoms across the lifespan are related to lifetime suicidality among 147 patients with bipolar I or major depressive disorder	Article	ARTICLE NUMBER 15	15	2016	10.1186/s12991-016-0101-7	27330540	11	F
Separation anxiety disorder from the perspective of DSM-5: Clinical investigation among subjects with panic disorder and associations with mood disorders spectrum	Article	70-75	21	2013	10.1017/S1092852914000807	25704393	10	F
From Asperger's Autistischen Psychopathen to DSM-5 autism spectrum disorder and beyond: A subthreshold autism spectrum model	Review	120-131	12	2016	10.2174/1745017901612010120	27867417	31	C

* 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
Ministry of Health Bando Ricerca Finalizzata	ASST Fatebenefratelli-Sacco	2016	Neural plasticity in schizophrenia: an integrated approach for rehabilitation by means of TMS and cognitive rehabilitation training (Co-PI: Gesi Camilla; PI: Torriero Sara)	Coordinator	220,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_4_file.pdf
University of Pisa - bando PRA	Department of Clinical and Experimental Medicine - University of Pisa (Italy)	2015	Broader autism phenotype: biomarkers of brain connectivity from adulthood to childhood (PI: Dell'Osso Liliana)	Collaborator	50,00	file:///C:/Users/Psichiatria/Downloads/progetti_finanziati_area_06.pdf
Ministry of Health - Bando PRIN	Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa (Italy)	2005	Clinical and neurobiological characterization of adult separation anxiety disorder (PI: Cassano Giovanni Battista)	Collaborator	102,00	https://prin.miur.it/esq/ESQ/esq.php/esq.php?chiave=asfunkILQDQJLDWL tXHHbq_Zkmg1135002405&prin=uowwsmuadoljgdw&valore_param[]=06

 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-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Bondi

First Name: Emi

Last name at birth: Bondi

Gender: F

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 25/11/1958

Place of Birth: Pontremoli

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

Scopus Author Id:57193256273

ORCID ID:0000-0001-5091-7886

RESEARCH ID:AIA-9782-2022

Contact address

Current organisation name: asst papa giovanni xxiii bergamo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dept of Mental health and Addiction

Street: Piazza OMS n°1

Postcode / Cedex: 24127

Town: Bergamo

Phone:+393487383478

Phone 2:


Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pisa	Specialization / Specializzazione	Psichiatria	1990	1994
University of Pisa	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1984	1990

Personal Statement:

Dr Bondi is Head of the Department of Mental Health and Addictions and Chief of the Psychiatric Unit 1 at ASST Papa Giovanni XXIII in Bergamo. She has a longstanding clinical experience in the management of bipolar disorder and she is member of the ISBD Italian Chapter Epidemiologic Group. Given her expertise, her role on this project would be to lead recruitment and assessment of patients at Unit 2 as well as collecting biological samples, writing and editing papers.



Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Papa Giovanni XXIII	Department of Mental Health and Addictions	Bergamo, Italy	Head of Department and Chief of Psychiatric Unit	2011	2022
ASST Valtellina and Alto Lario	Psychiatric operational unit	Morbegno/Chiavenna, Italy	Acting Chief	2009	2011
ASST Valtellina and Alto Lario	Center for Psychosocial Support	Bormio/Livigno, Italy	Chief	1996	2009

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Other awards and honors
N/A

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: DI GIORGIO
First Name: ANNABELLA

Last name at birth: DI GIORGIO
Gender: F

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 07/04/1974

Place of Birth: Catania

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

Scopus Author Id:24448043200

ORCID ID:0000-0001-7876-3495

RESEARCH ID:AAS-1137-2020

Contact address

Current organisation name: asst papa giovanni xxiii bergamo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dept of Mental health and Addiction

Street: Piazza OMS 1

Postcode / Cedex: 24127

Town: Bergamo

Phone:+393939572899



Phone 2: 3387550845

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Catania, Italy Partner Institutions: University of Roma "La Sapienza" and University of Pavia (IT), University of Goteborg (S) and University of California Los Angeles (USA)	PhD	Neurobiology	2004	2008
University of Maastricht, Maastricht, NL Partner Institutions: University of Florence (IT) and University of Bristol (UK)	Master's Degree / Laurea Magistrale	International MSc, Affective Neuroscience	2004	2007
University of Catania, Catania, Italy	Specialization / Specializzazione	Specialization in Psychiatry	1998	2002
University of Catania, Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1992	1998

Personal Statement:

Dr Di Giorgio is a researcher and staff clinician at ASST Papa Giovanni XXIII in Bergamo, with a longstanding experience in biological risk factors and imaging of schizophrenia and bipolar disorder. Also, she is a member of the ENIGMA Schizophrenia Working Group and of the Bipolar Working group. Given her expertise, her role on this project would be to lead experimental design, acquisition of biological samples, acquisition and processing of neuroimaging data, writing the manuscript.

Positions and honors

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Papa Giovanni XXIII	Department of Mental Health and Addictions	Bergamo (IT)	Staff Clinician	2021	2022
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	Section of Neurology	San Giovanni Rotondo (IT)	Consultant Psychiatrist and Head of Lab of Biological Psychiatry	2019	2021
Polytechnic University of Marche, Faculty of Medicine	Department of Clinical and Experimental Medicine	Ancona, Italy	Associate Professor of Psychiatry	2018	2019
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	Section of Neurology	San Giovanni Rotondo (IT)	Consultant Psychiatrist and Head of Lab of Biological Psychiatry	2015	2019
University of Catania, Faculty of Medicine	Department of Neuroscience	Catania (IT)	Research Associate (MED/37)	2008	2010
University of Bari, Faculty of Medicine	Department of Neurology and Psychiatry	Bari, Italy	Contractor - Continuate and Coordinated Collaboration	2007	2008
NIH, NIMH	Clinical Brain Disorders Branch	Bethesda, Maryland (USA)	Independent Contractor	2005	2006
Institute of Psychiatry (IoP), King's College London	Neuroimaging Research Group	London (UK)	Academic Visitor	2001	2002
Institute of Psychiatry (IoP), King's College London	Neuroimaging Research Group	London (UK)	Research Worker	2000	2000

Other awards and honors

2002: Leonardo Da Vinci Fellowship, European Commission, Lifelong Learning Programme



2006: Institute of Psychiatry King's College London, Scholarship

2006: Organization for Human Brain Mapping, NIMH Travel Award

2008: Society of Biological Psychiatry Fellow, International Travel Award

2008: American Psychiatric Association, Research Colloquium for Junior Investigators, International Travel Award

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Polytechnic University of Marche, Faculty of Medicine (Ricerca Scientifica di Ateneo)	Department of Clinical and Experimental Medicine	2019	Gyrification connectomes and genetic risk for schizophrenia	Coordinator	4.424,00	https://www.dimsc.univpm.it/
Polytechnic University of Marche, Faculty of Medicine (Contributo di ricerca professore associato neo-assunto)	Department of Clinical and Experimental Medicine	2018	Dynamic Connectivity (fMRI) during working memory and antipsychotic response in first episode psychosis	Coordinator	1.805,00	https://www.dimsc.univpm.it/
Italian Society of Neuroscience, Young Investigator Grant	University of Bari	2006	Effect of Ser704Cys DISC1 polymorphism on prefrontal-hippocampal coupling during working memory	Coordinator	1.000,00	www.sins.it

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Martinotti
First Name: Giovanni

Last name at birth:

Gender: M

Title: Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 14/10/1976

Place of Birth: Roma

Official H index (Scopus or Web of Science): 52.0

Scopus Author Id: 14060551000

ORCID ID: 0000-0002-7292-2341

RESEARCH ID: AAC-7592-2022

Contact address

Current organisation name: asl 2 abruzzo lanciano vasto chieti

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dept of Mental health

Street: Via dei Vestini 32

Postcode / Cedex: 66013

Town: Chieti

Phone: +393355627362



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Catholic University of Rome (IT)	PhD	Methodology and advanced research in psychopathology and psychotherapy	2005	2009
Sapienza University, Rome (IT)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Philosophy	2004	2008
Catholic University of Rome (IT)	Specialization / Specializzazione	Master in Addictive Behaviours and related pathologies	2007	2007
Catholic University of Rome (IT)	Specialization / Specializzazione	Psychiatry	2001	2005
Catholic University of Rome (IT)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree in Medicine and Surgery, summa cum laude	1995	2001

Personal Statement:

One of the focuses of my research field is the biotypization of substance use and mood disorders through neuroimaging, peripheral and central biomarkers. I have been involved in several studies assessing the role of Brain Derived Neurotrophic Factor as a plasticity biomarker in psychiatric disorders, in particular Bipolar Disorder and Cannabis Use Disorder. Furthermore, I have extensive experience in recruitment, assessment and management of mood disorders. Thus, as collaborator of this project I will be involved in the recruitment and assessment of subjects with Bipolar Disorder, conceptualizing the role of central and peripheral biomarkers in disease progression.

Positions and honors



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
SRP Villa Maria Pia, Rome, Italy	SRP	Roma (IT)	Clinical and community activities	2022	2022
SS. Annunziata Hospital, ASL Chieti-Lanciano-Vasto, Chieti, Italy	Psychiatric Ward (SPDC)	Chieti (IT)	Clinical activities	2013	2022
University of Hertfordshire	Department of Pharmacy, Pharmacology and Clinical Science	Herts (UK)	Visiting Professor	2022	2022
University G.d Annunzio, Chieti-Pescara, Italy	Department of Neuroscience, Imaging, and Clinical Science,	Chieti (IT)	Associate Professor	2019	2022
Community Esserci, Terracina (LT), Italy	Therapeutic Rehabilitation Community	Terracina (LT), Italy	Medical Director	2007	2014
Molise University, Campobasso, Italy	Undergraduate teaching; Psychiatric Rehabilitation School	Campobasso (IT)	Hon Lecturer in "Psychometric Techniques" and "Relationship abilities"	2008	2011
Catholic University of Rome, District of Villa D'agui (PT), Italy	Psychiatric Rehabilitation School	Potenza (IT)	Hon Lecturer in Addictive disorders, Undergraduate teaching	2009	2011
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy.	Psychiatric and Addiction Treatment Unit	Roma (IT)	Clinical Researcher in the Day-Hospital activity	2004	2010
School Of Pharmacy, University Of Hertfordshire, Hatfield, UK	Faculty of Health and Human Sciences	Hatfield (UK)	Involved in the Institute scientific activities (Scientific Attachment as winner of the "Leonardo" project)	2006	2007
Community Borgo S. Tommaso", Roccasecca (FR), Italy	Therapeutic Rehabilitation Community	Roccasecca (FR), Italy	Medical Director	2006	2006



Other awards and honors

- 2014-2020: ASN National Scientific Abilitation 06-D5 MED-25 Seconda Fascia
- 2012-ongoing: President of the young section of the Italian Society of Psychiatry
- 2004-ongoing: Secretary of the WPA Section of Ecology, Psychiatry, and Mental Health
- 2012-ongoing: Secretary of the section of Suicidology, Italian Society of Psychiatry
- 2010-2016: Treasurer of the Italian Society of Psychiatry, regional section of Lazio
- 2001: Membership of the Italian Society of Psychiatry

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Lundbeck A/S, Denmark.	Lundbeck A/S, Denmark.	2008	Nalmefene Efficacy Study II: Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy study of 20 mg nalmefene, as needed use, in patients with alcohol dependence	Coordinator	70.000,00	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002563-27/IT

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Presidenza del Consiglio dei Ministr	Dipartimento Politiche Antidroga	2013	Studio multicentrico sulla diffusione delle `performance e image-enhancing drugs (PIED) e campagna di prevenzione basata sull uso di strumenti tecnologici	Collaborator	130.000,00	https://www.unich.it/sites/default/files/verbale_n._3_con_all_m ed-25.pdf
European Commission	European Commision Directorate Justice	2014-2016	EU-MADNESS (EUropean-wide, Monitoring, Analysis and knowledge Dissemination on Novel/Emerging pSychoactiveS): integrated EU NPS monitoring & profiling to prevent health harms and update professionals	Coordinator	540.854,00	https://portalreerca.uab.cat/en/projects/eu-madness-european-wide-monitoring-analysis-and-knowledge-dissem-3
European Commission EUCOST	European Commission	2017	European Network for Problematic usage of the internet. COST Action CA16207	Coordinator	750.304,00	https://www.cost.eu/actions/CA16207/
European Commission	Università degli studi di Cagliari	2018	Analysis, Knowledge dissemination JUustice implementation and Special Testing of novel Synthetic Opioids Acronym JUSTSO	Collaborator	488.688,00	https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/how-to-participate/org-details/999841663/project/806996/program/31070247/details
Agenzia Italiana del Farmaco AIFA	AIFA	2018	Assessing tolerability and efficacy of vortioxetine versus ssris in elderly patients with depression: a pragmatic, multicenter, open-label, parallel-group, superiority, randomized trial Acronym VESPA study	Collaborator	680.500,00	https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/2_Corrado_Barbui_Bando_2016.pdf

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: D'ADDARIO
First Name: CLAUDIO

Last name at birth: D'ADDARIO
Gender: M

Title: Collaborator
Nationality: italiana
Date of birth: 18/04/1975

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Atri

Official H index (Scopus or Web of Science): 26.0

Scopus Author Id:6505862291

ORCID ID:0000-0002-1275-098X

RESEARCH ID:A-5970-2010

Contact address

Current organisation name: universita di teramo

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Facolta di Bioscienze

Street: via Renato Balzarini 1

Postcode / Cedex: 64100

Town: Teramo

Phone:3494005518



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Karolinska Instituted (SWE)	Specialization / Specializzazione	Clinical Neuroscience	2006	2009
University of Bologna (I)/ NIH/NIDA/IRP (USA)	PhD	Pharmacology and Toxicology	2001	2005
University of Bologna	Master's Degree / Laurea Magistrale	Pharmaceutical Chemistry and Technology	1994	2000

Personal Statement:

My research is focused on the study of the molecular events occurring in the central nervous system in different psychiatric conditions. I started to focus on the role of epigenetic regulation in psychiatry since 2006 during my postdoctoral period at the Center of Molecular Medicine, Karolinska Institute, Sweden. In the last 10 years in close collaboration with the PI of this proposal we demonstrated the epigenetic regulation of different target genes in psychiatric conditions, including BD and more recently we also suggested a possible role for the microbiota-host epigenetic axis. Thus, my role in the project will be to characterize possible biomarkers in the progression of BD analyzing the contribution of epigenetic mechanisms as well as of a possible microbiota dysbiosis.

Positions and honors



 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Karolinska Institutet	Department of Clinical Neurosciences	Stockholm, Sweden	Affiliated Researcher	2013	2022
University of Teramo	Faculty of Bioscience	Teramo, Italy	Associate Professor	2019	2022
University of Teramo	Department of Biomedical Science	Teramo, Italy	Researcher	2011	2019
University of Bologna	Department of Pharmacology	Bologna, Italy	Postdoctoral Fellow	2009	2010
Karolinska Institutet	Center of Molecular Medicine	Stockholm, Sweden	Postdoctoral Fellow	2006	2009



Other awards and honors

2009 Best Poster INNOPSY09; 18-20 November, Milano, Italy;
2010 Travel Award INRC 2010, Malmö, Sweden;
2010 EPHAR Young Investigator Award 2010, WorldPharma2010 Copenhagen;
2010 Travel Award 23rd ECNP Congress, Amsterdam, The Netherlands;
2010 Best poster Clinical Research XVII SINPF, Cagliari, Italy;
2013 Research Fellowship Award Italienska Kulturinstitutet "C.M. Lerici", Stockholm, Sweden;
2019 Guest Professor, Erasmus KA107, University of Cordoba, Argentina.

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 University and Research	University of Teramo	2021-2023	Offset damages evoked by prenatal THC exposure: a multidisciplinary approach addressing the effects of maternal nutrition supplements	Collaborator	251.314,00	https://www.miur.gov.it/documents/20182/71637/Decreto+Diretoriale+n.+1987+TAB+ELLA+B+Progetti+finanziabili++Bando+FI+SR+2019.pdf/850a3e69-1262-58aa-ab32-8bf0d20c9bc7?version=1.0&t=1607591748886
GW pharmaceuticals	University of Teramo	2016-2017	Epigenetic regulation of target genes in peripheral blood mononuclear cells of Frontotemporal Dementia subjects by selected phytocannabinoids	Coordinator	70.000,00	GW pharmaceuticals
Valagro SpA	University of Teramo	2016-2017	Eating disorders and obesity: Impact of vegetal extracts on development, progression and genes transcription regulation;	Coordinator	52.500,00	Valagro SpA

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Mayo-Karolinska innovation platform	Karolinska Institute - Mayo Clinic	2016-2017	Brain Derive Neuratrophic Factor (BDNF) Promotors-I, IX Methylation Patterns in Bipolar Disorders Patients: Methylation Markers of age at onset, and Interaction with Val66Met Variance	Coordinator	27.000,00	https://ki.se/en/about/mayo-ki-collaborative-grants
Italian Ministry of University and Research	University of Teramo	2012-2017	Epigenetic modulation of eating disorders and obesity: searching for new pharmacotherapies	Coordinator	864.000,00	http://attiministeriali.miur.it/media/205501/tabella_progetti_fr2012.pdf

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Cremaschi
First Name: Laura Angela

Last name at birth:
Gender: F

Title: Collaborator
Nationality: ITALIANA
Date of birth: 29/11/1986

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: TREVIGLIO

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

Scopus Author Id:55795611700

ORCID ID:0000-0002-1133-7181

RESEARCH ID:AHE-16111-2022

Contact address

Current organisation name: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: asst fatebenefratelli sacco

Street: via G. B. Grassi 74

Postcode / Cedex: 20157

Town: Milano



Phone:+393493963982

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Studi Cognitivi, Milan	Specialization / Specializzazione	Training in Cognitive Behavioral Therapy	2015	2018
Residency training in Psychiatry, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan	Specialization / Specializzazione	- Clinical activity at Day Hospital service, Department of Psychiatry - Active research activity in Mood and Anxiety Disorders and Neuromodulation treatments - Participation as sub-investigator to research protocols - Formal and informal teaching at Psychiatry trainings, Faculty of Medicine and Surgery, Faculty of Nursing, Faculty of Rehabilitation Sciences	2012	2017
Faculty in Medicine and Surgery, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan	Master's Degree / Laurea Magistrale	- Active research activity in the field of Mood and Anxiety Disorders and Neuromodulation treatments	2005	2011

Personal Statement:

The main goal of the project is to assess the role of biotypes on the probability of stage transition in Bipolar Disorder. I will take active part in patients' recruitment and assessment, data and sample collection and management, data analyses, and future dissemination of results with finalizing scientific publications.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria



Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan	Department of Psychiatry	Psychiatric Ward; Emergency Department	Psychiatrist	2021	2022
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo	Department of Psychiatry	Psychiatric Ward; Emergency Department	Psychiatrist	2018	2021
Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan	Department of Psychiatry	Community Rehabilitation Center; Psychosocial Center; Psychiatric Ward; Emergency Department	Consultant psychiatrist	2017	2018

Other awards and honors

- ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists, 15-18/03/2012, Nice. Oral presentation: "Neurocognitive impairment in euthymic Bipolar Disorder: a functional Magnetic Resonance Imaging study with a Working Memory task"
- XXV ECNP Congress, 13-17/10/2012, Vienna. Oral presentation: "Neurocognitive impairment in euthymic Bipolar Disorder: a functional Magnetic Resonance Imaging study with a Working Memory task."

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Palazzo	Last name at birth:
First Name: Mariacarlotta	Gender: F
Title: Collaborator	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 02/02/1983	Place of Birth: Cremona
Official H index (Scopus or Web of Science): 16.0	
Scopus Author Id: 36139731300	ORCID ID: 0000-0002-6239-1807 RESEARCH ID: AHE-21880-2022
Contact address	

Current organisation name: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: asst fatebenefratelli sacco
Street: viale Puglie 33
Postcode / Cedex: 20139
Phone: +393492692321
Town: Milano
Phone 2:



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano	Specialization / Specializzazione	Psychiatry	2010	2015
University of Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medical education	2002	2009

Personal Statement:

The aim of the project is to investigate biomarkers predicting transition across stages of the Kupka& Hillegers model for Bipolar Disorder (BD). Biomarkers investigated will include biological (especially epigenetic variables) markers, neuroimaging biotypes, and a study of neural networks (MRI and fMRI).

My contribute as researcher will be 1-recruit patients, 2-provide clinical assessment, 3-help the sample collection for epigenetic test and adress imaging procedure, 4-performing data analysis, and contribute dissemination of results with scientific publications.

Positions and honors

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milano	Department of Neuroscience	Milan, Italy	Junior Doctor	2010	2015
University of Milano	Department of Neuroscience	Milan, Italy	Research grant	2015	2015
Ordine Ospedaliero S. Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Department of Psychiatry	Cernusco sul Naviglio (MI-Italy)	Consultant Psychiatrist	2015	2018
ASST Fatebenefratelli-Sacco	Department of Psychiatry and Addiction	Milan (Italy)	Consultant Psychiatrist	2018	2022

Other awards and honors

2014: Poster Award Innopsy

2013: Poster Award IADS 2013

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
UE	CapeTown University (ZA)	2013	EuSARNAD: European SouthAfrican Network for Anxiety Disorders	Collaborator	4.000,00	https://cordis.europa.eu/project/id/269213/it

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

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

Last Name: GIRONE
First Name: NICOLAJA

Last name at birth:
Gender: F

Title: recruitment assessment

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 13/09/1991

Place of Birth: Bari

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

Scopus Author Id:57216811534

ORCID ID:0000-0003-0761-2096

RESEARCH ID:AHE-16233-2022

Contact address

Current organisation name: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: asst fatebenefratelli sacco

Street: Via Venini 38/3

Postcode / Cedex: 20127

Town: Milano

Phone:+393343836779

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Cognitive Neuroscience, Emotional Responding in Borderline Personality Disorder	2015	2017
G. D'Annunzio University of Pescara, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Pathophysiology, etiology, and treatment of Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)	2011	2014



Personal Statement:

The primary aim of the present collaborative study is to prospectively evaluate BD progression according to Kupka & Hillegers model in a consistent sample of BD patients. The role of biomarkers, including (biological and neuroimaging variables) on the probability of transition across stages will be analyzed.

My role as a researcher involved in the project will be to support the researcher group in patients' recruitment and assessment, data collection, data analysis, future dissemination of results and finalizing scientific publications.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Ospedale San raffaele Ville Turro	Department of Psychiatry	Milan, Italy.	Internship in Psychology	2017	2018
Lavoro Benessere Sociale s.r.l.s	Psychology	Brindisi, Italy	Clinical psychologist	2020	2022

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Other awards and honors



2022: XXIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINPF). Oral Poster presentation of two studies.

2021: Travel grant ECNP Methodology Workshop 2021, Barcelona, Spain

2021: Best Poster. XXII Congresso Nazionale della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINPF).

2020: XXI Congresso Nazionale della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia (SINPF). Oral poster presentation.

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

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

Last Name: MARTELLA
First Name: FRANCESCA

Last name at birth:
Gender: F

Title: epigenetic analyses
Nationality: ITALIANA
Date of birth: 05/04/1997

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: ATRI

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

Scopus Author Id:N/A

ORCID ID:N/A

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: universita di teramo
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Facolta di Bioscienze
Street: Via R.Balzarini, 1
Postcode / Cedex: 64100
Phone:+393342112664

Town: Teramo
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Teramo	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biotechnologies	2016	2019
University of Perugia	Master's Degree / Laurea Magistrale	Pharmaceutical Biotechnologies	2019	2022

Personal Statement:

My role in the project will be to support the researcher group to characterize possible biomarkers in the progression of BD analyzing the contribution of epigenetic mechanisms as well as of a possible microbiota dysbiosis.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Teramo	Faculty of Bioscience	Teramo (Italy)	Research internship	2019	2019
Liofilchem	Scientific Division	Roseto degli Abruzzi (Italy)	Research internship	2021	2021
Liofilchem	Scientific Division	Roseto degli Abruzzi (Italy)	Research internship	2021	2022

Other awards and honors

N/A



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-MAD-2022-12376693



Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Grant

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

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

Last Name: MASONE
First Name: ANTONIO

Last name at birth:
Gender: M

Title: epigenetic analyses
Nationality: Italiana
Date of birth: 07/03/1988

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Agrigento

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

Scopus Author Id:57203172144

ORCID ID:0000-0001-8357-5931

RESEARCH ID:ABF-7042-2021

Contact address

Current organisation name: asl 2 abruzzo lanciano vasto chieti

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dept of Mental health

Street: Via Mario Negri 2

Postcode / Cedex: 20156

Town: Milano

Phone:+393281760714

Phone 2:



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli studi di Palermo	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological sciences	2006	2012
Università degli studi di Pavia	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical and Pharmaceutical Biotechnology	2012	2015
Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milan	Specialization / Specializzazione	Specialist in biomedical research	2015	2018

Personal Statement:

During my PhD in the Prion Neurobiology laboratory, I'm involved in the characterization of several anti-prion compounds using in vitro, ex vivo and in vivo approaches. Moreover, I'm authorized to work in biosafety level 3 environment and mice handling.

My role in the project will be to support the researcher group to characterize possible biomarkers in the progression of BD analyzing the contribution of epigenetic mechanisms as well as of a possible microbiota dysbiosis.

Positions and honors



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS	Laboratory of prion neurobiology	Milan	PhD student	2018	2022
Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS	Laboratory of prion neurobiology	Milan	Fellowship holder	2015	2018

Other awards and honors



N/A

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
D'ADDARIO CLAUDIO	Regulation of oxytocin receptor gene expression in obsessive-compulsive disorder: a possible role for the microbiota-host epigenetic axis	Article	47	14	2022	10.1186/s13148-022-01264-0	35361281	0	F
Bondi Emi	Clinical evaluation of switching from immediate-release to prolonged-release lithium in bipolar patients, poorly tolerant to lithium immediate-release treatment: A randomized clinical trial	Article	e2485	12	2022	10.1002/brb3.2485	35137572	0	O
Bondi Emi	Factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar disorder: results from an Italian nationwide study	Article	359-370	272	2021	10.1007/s00406-021-01343-y	34652488	2	O
DI GIORGIO ANNABELLA	Virtual Histology of Cortical Thickness and Shared Neurobiology in 6 Psychiatric Disorders	Article	47-63	78	2021	10.1001/jamapsychiatry.2020.2694	32857118	30	O
Bondi Emi	Which factors delay treatment in bipolar disorder? A nationwide study focussed on duration of untreated illness	Article	1136-1145	15	2021	10.1111/eip.13051	33058435	8	O
Bondi Emi	Trends in Consultations for Schizophrenia and Non-affective Psychoses in Italian Emergency Departments During and After the 2020 COVID-19 Lockdown	Article	Issue 1	2	2021	10.1093/schizbullopen/sgab045	N/A	0	L
Cremaschi Laura Angela	Antipsychotic use in Northern Italian inter-episode bipolar disorder patients: considering both second- and first-generation agents	Article	49-58	35	2020	10.1097/YIC.00000000000000283	31453901	1	F
Martinotti Giovanni	Euthymic bipolar disorder patients and EEG microstates: a neural signature of their abnormal self experience?	Article	326-334	272	2020	10.1016/j.jad.2020.03.175	32553374	12	O
D'ADDARIO CLAUDIO	Methylation of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met CpG site is associated with early onset bipolar disorder	Article	96-102	267	2020	10.1016/j.jad.2020.02.002	32063579	205	L

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>		 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>	
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Martinotti Giovanni	Augmenting pharmacotherapy with neuromodulation techniques for the treatment of bipolar disorder: a focus on the effects of mood stabilizers on cortical excitability	Review	1575-1588	20	2019	10.1080/14656566.2019.1622092	31150304	9	F
Bondi Emi	Gender-related differences in patients with bipolar disorder: a nationwide study	Article	589-596	24	2019	10.1017/S1092852918001529	30905327	6	O
Cremaschi Laura Angela	Benzodiazepine ingestion as a way to die by suicide and related safety: the case of an elderly patient	Article	287-289	31	2019	10.1007/s40520-018-0966-1	29730844	2	F
DI GIORGIO ANNABELLA	Neural signatures of the risk for bipolar disorder: A meta-analysis of structural and functional neuroimaging studies	Review	215-227	21	2019	10.1111/bdi.12720	30444299	20	O
DI GIORGIO ANNABELLA	The Association Between Familial Risk and Brain Abnormalities Is Disease Specific: An ENIGMA-Relatives Study of Schizophrenia and Bipolar Disorder	Article	545-556	86	2019	10.1016/j.biopsych.2019.03.985	31443932	35	O
D'ADDARIO CLAUDIO	Regulation of gene transcription in bipolar disorders: Role of DNA methylation in the relationship between prodynorphin and brain derived neurotrophic factor	Article	314-321	82	2018	10.1016/j.pnpbp.2017.08.011	28830794	16	F
Cremaschi Laura Angela	Onset polarity in bipolar disorder: A strong association between first depressive episode and suicide attempts	Article	182-187	209	2017	10.1016/j.jad.2016.11.043	27936451	14	F
Cremaschi Laura Angela	Prevalences of autoimmune diseases in schizophrenia, bipolar I and II disorder, and controls	Article	9-14	258	2017	10.1016/j.psychres.2017.09.071	28968513	19	F
Palazzo Mariacarlotta	Cognitive performance in euthymic patients with bipolar disorder vs healthy controls: A neuropsychological investigation	Article	71-81	13	2017	10.2174/1745017901713010071	28868081	7	F
Palazzo Mariacarlotta	Altered prefrontal cortex activity during working memory task in Bipolar Disorder: A functional Magnetic Resonance Imaging study in euthymic bipolar I and II patients	Article	116-122	184	2015	10.1016/j.jad.2015.05.026	26074021	34	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-MAD-2022-12376693

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e



Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
DI GIORGIO ANNABELLA	Free D-aspartate regulates neuronal dendritic morphology, synaptic plasticity, gray matter volume and brain activity in mammals	Article	417	4	2014	10.1038/tp.2014.59	25072322	38	O
Palazzo Mariacarlotta	Neuroimaging procedures and related acquisitions in bipolar disorder: State of the art	Review	2-11	49	2014	10.1708/1407.15619	24572578	6	O
Palazzo Mariacarlotta	Epigenetic modulation of BDNF gene: Differences in DNA methylation between unipolar and bipolar patients	Review	330-333	166	2014	10.1016/j.jad.2014.05.020	25012449	67	O
D'ADDARIO CLAUDIO	Epigenetic modulation of BDNF gene in patients with major depressive disorder	Article	6-7	73	2013	10.1016/j.biopsych.2012.07.009	22901293	65	F
Cremaschi Laura Angela	Assessing working memory via n-back task in euthymic bipolar disorder patients: A review of functional magnetic resonance imaging studies	Review	63-70	68	2013	10.1159/000352011	23881005	33	F
Palazzo Mariacarlotta	Progranulin gene variability and plasma levels in bipolar disorder and schizophrenia	Article	p.e 32164	7	2012	10.1371/journal.pone.0032164	22505994	14	O
D'ADDARIO CLAUDIO	Selective DNA methylation of BDNF promoter in bipolar disorder: Differences among patients with BDI and BDII	Article	1647-1655	37	2012	10.1038/npp.2012.10	22353757	135	F
Martinotti Giovanni	Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: A pilot study	Article	487-491	32	2012	10.1097/JCP.0b013e31825d6c25	22722509	93	F
Martinotti Giovanni	Further evidence supporting the influence of brain-derived neurotrophic factor on the outcome of bipolar depression: Independent effect of brain-derived neurotrophic factor and harm avoidance	Article	1747-1754	24	2010	10.1177/0269881109353463	20142305	21	O
Martinotti Giovanni	Behavioural addictions in bipolar disorder patients: Role of impulsivity and personality dimensions	Article	82-88	125	2010	10.1016/j.jad.2009.12.016	20083309	72	O
DI GIORGIO ANNABELLA	Association of the Ser⁷⁰⁴^{Cys} DISC1 polymorphism with human hippocampal formation gray matter and function during memory encoding	Article	2129-2136	28	2008	10.1111/j.1460-9568.2008.06482.x	19046394	100	F



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

** Autocertificated

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	Yes
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	No
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	No
6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	No
7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
9. MISUSE	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
10. OTHER ETHICS ISSUES	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

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

☒



4 - Call-specific questions

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

BD usually starts with an asymptomatic phase, followed by a prodromal one till the onset of a first mood episode, and recurring episodes. Several CS approaches, based on the notion of a temporal progression from at-risk stages to chronic

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

syndromal ones, have been proposed. However, their clinical utility is limited by poor agreement on the definition of stages and scant operationalized cut-off points. Recent advances in the field of biological markers (gene transcription regulation, neurotrophic signaling, immune-inflammatory pathways, microbiota), neuroimaging (structure and function of large brain scale systems) and artificial intelligence (ML) might confer a higher level of precision to CS models, allowing a more personalized approach to the patient and tailored treatment.

To our knowledge, no investigation so far integrated biomarkers and neuroimaging phenotypes into stage progression in a consistent sample of BD patients.

Background / State of the art

Among available BD staging models, only the one by Berk and colleagues emphasizes the concept of neuroprogression, suggesting that recurrences are related to clinical biological deterioration (Berk et al., 2007). In 2012, Kupka & Hillegers proposed a model incorporating clinical phenomenology and factors predicting unfavorable course of illness (Kupka & Hillegers, 2012). The latter was subsequently tested to retrospectively assess BD progression in 99 subjects over 5 years after onset (van der Markt et al., 2019). In relation to candidate biomarkers, BDNF was found to be reduced in the later phases and pro-inflammatory cytokines seemed to characterize a low-grade inflammatory state that may worsen in the later stages. Neuroimaging studies seem to provide the most consistent evidence supporting the neuroprogressive hypothesis in BD (Serafini et al., 2021), stressing the presence of progressive structural and functional alterations that emerge as illness evolves. Furthermore, several studies investigated the performance of ML algorithms to design regression and classification models to diagnose and predict BD development (Jan et al., 2021). For instance, ML provides a unified framework where multiple levels of patients' information are integrated to obtain a multivariate and individualized staging model.

Description and distribution of activities of each operating unit

UO1 (ASST FATEBENEFRAELLI-SACCO, MILAN) will be responsible for recruitment and assessment of patients, data collection and management, transfer of biological material, and MRI data acquisition. The P.I. and Co-P.I. will exert coordination activities within the network of clinicians, researchers and laboratory personnel across the four sites.

UO2 (ASST PAPA GIOVANNI XXIII, BERGAMO) will be responsible for recruitment of patients, diagnostic assessment, collection of biological samples, structural and resting state MRI data acquisition, analysis of structural data for all the entire sample of patients recruited for the project.

UO3 (ASL 2 ABRUZZO LANCIANO-VASTO-CHIETI) will be involved in recruitment and assessment of patients, data collection and management, transfer of biological material through the department of mental health. Unit 3 will also be involved in neuroimaging procedures.



UO4 (UNIVERSITY OF TERAMO, TERAMO) will be responsible for genes transcription regulation and microbiota analyses of biological samples as well as ML implementation to predict BD stages.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

The primary aim is to longitudinally assess BD progression in a consistent sample of patients over a 18-month period, based on the model of Kupka & Hillegers. According to this model, in the present study we will refer to the following definition of stages: stage 0 (increased risk - as defined by a 1st degree relative with BD - no psychiatric symptoms); stage 1 (non-specific psychiatric symptoms or depressive episode(s)); stage 2 (first episode that qualifies for BD diagnosis); stage 3 (any depressive, hypomanic, manic/mixed recurrence); stage 4 (persistent unremitting illness; chronic depressive, manic or mixed episodes, including rapid cycling).

Specific aim 2

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

To analyze the role of gene transcription regulation, inflammation, microbiotic and neuroimaging features on the progression across stages. For gene transcription regulation, inflammation and microbiotic features, genomic DNA or exosomal miRNAs from saliva samples will be analyzed as following:

- gene expression analysis. Relative abundance of each mRNA species will be assessed by RT-PCR and expression of different gene transcripts will be calculated (D'Addario et al., 2012).
- DNA methylation analysis. - Gene specific: Bisulfite converted genomic DNA will be analyzed at gene specific by Pyrosequencing (Cifani et al., 2015); - Global: Luminometric Methylation Assay (LUMA) (Di Francesco et al., 2015).
- histone modifications analysis. - Gene specific: Chromatin will be incubated with Chromatin Immunoprecipitation proved antibodies and RT-qPCR quantification of the genomic sequences from regions in proximal promoters of interest will be carried out (Pucci et al., 2015); - Total: Western blotting (Di Francesco et al., 2015).
- Microbiota analysis: quantitative PCR will be used to quantify major phyla abundance using primers targeting the 16S rRNA gene phyla-specific normalized to the universal bacterial 16S rRNA sequence.
- exosomal miRNAs expression: Bioinformatic analysis prediction algorithms will be performed to identify possible miRNAs targeting genes of interest and expression of selected mature miRNAs will be quantified by RT-PCR (Di Francesco et al., 2015).
- Transcriptional factors DNA-binding. ALPHAScreen™ assay technique to verify if identified recognition elements at genes promoter bind to different transcriptional factors and if this binding is directly modulated by the methylation degree of CpG motifs.



For neuroimaging, we will focus on the gyrification based connectome and the functional connectome at rest. Patients will undergo a 3T structural and functional MRI at T0, T2 and T3. The imaging protocols will be standardized across sites and we will implement multiple, complementary approaches to achieve maximal inter-site consistency as in the ENIGMA Network (Radua J et al., 2020). For structural MRI, we will collect 3D images by using a T1-weighted SPGR sequence (TE =min full; flip angle, 6u; field of view, 250 mm; bandwidth, 31.25; matrix, 2566256) with 124 1.3-mm-axial slices. After cortical surface reconstruction, the local gyrification indexes will be computed for 68 parcellated cortical regions according to the Desikan Atlas in FreeSurfer 7.1.0. Then, a jackknife bias estimation procedure will be performed to determine each individuals contribution to the overall group-level covariance structure providing an individual-wise 68×68 distance matrix for each of the study groups. Finally, the Graph Analysis Toolbox will be used to evaluate the topological organization of the generated connectomes.

fMRI images will be acquired with a gradient echoEPI, with 38 axial slices with a voxel size of 3×3×3.75 mm³ (matrix size 64× 64; FOV 192×192 mm²; TR=2470 ms) in ascending order. Each resting state session will consist of 200 volumes. The pre-processing will be performed through a combination of tools from the FMRIB's Software Library (FSL) and the physiologic estimation by temporal independent component analysis (PESTICA) software. Data will be motion corrected using the FSL-MCFLIRT tool. A mean based intensity normalization of all volumes, highpass temporal filtering, Gaussian low pass temporal filtering (FWHM sigma=2.8), coregistration to the MNI152 standard space (FSL-FNIRT tool) will be implemented. The functional connectomes will be estimated as z-scores of interactions obtained after Fisher transforming Pearson correlation values. These will be computed among all possible pairs of regions in the adopted brain parcellation. These steps will be implemented through in-house software developed in MATLAB. Graph-theory measures will be computed through the Brain Connectivity Toolbox (MATLAB).

Specific aim 3

To implement a ML model on the basis of previous measures that may predict the progression between BD stages. The integration of biological and neuroimaging contributions in the model may overcome the traditional phenomenology-based approach and help to obtain a better characterization of BD patients, with a significant impact on patients' prognosis and treatment.

To this aim, a ML algorithm will be developed through the STATISTICS AND MACHINE LEARNING TOOLBOX (MATLAB). In this case, a class of predictive models, based on supervised learning, will be studied. Support Vector Machines and Bayesian approaches will be tested to train the algorithm on multivariate data composed of biological and imaging based

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

bio-markers.

Experimental design aim 1

A total sample of 120 subjects will be consecutively recruited at three sites: UO1 (ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan) (n=40), UO2 (ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo) (n=40), and UO3 (ASL 2 ABRUZZO Lanciano-Vasto-Chieti) (n=40), in proceeding with the following inclusion criteria: (1) a variety of manifestations of the bipolar spectrum, from having a 1st degree relative with Bipolar Disorder (BD) to a clinical diagnosis of full blown BD (2) both genders; (3) age ≥ 18 years, ≤ 70 years; (4) written informed consent. Exclusion criteria will comprise: (1) Incapacity of giving informed consent; (2) Intellectual disability; (3) severe medical condition; (4) current substance use disorder. Upon providing written informed consent to participate in the study, enrolled subjects will undergo a baseline (T0) evaluation including a set of sociodemographic and clinical variables, to be used for assigning a baseline clinical stage in proceeding with Kupka and Hillegers model (Kupka & Hillegers, 2012). Subjects will then enter a 3-time-point, 18-month follow up: T1 (6 months after T0), T2 (1 year after T0), T3 (18 months after T0). At each time point changes in a subset of baseline clinical variables will be assessed in order to evaluate whether a progression in the clinical stage occurred. Furthermore, a set of psychometric measures will be administered as described in detail in the methodologies and statistical analyses section.

Experimental design aim 2



In order to assess PCR, proinflammatory cytokines (e.g., TNF α , IL-6, IL-19) and BDNF-driven profiles, the following procedures will be performed at T0, T2 and T3: (1) a sample of unstimulated saliva will be collected using a plain cotton buccal swab (Salivette, Sarstedt, Nümbrecht, Germany) and frozen at -20°C before being processed for gDNA extraction; (2) a peripheral venous blood sample will be collected in two 5 ml vacutainer tubes containing sodium citrate, from which serum and corpuscular part will be isolated for the DNA extraction with salting-out method. Samples collected and stored at each recruiting site (UO1 - UO2 and UO3), will be sent to the UO4 for centralized processing and analysis, in proceeding with methods and procedures described in the methodologies and statistical analyses section.

MRI assessments will be carried out at each recruiting site (UO1 - UO2 and UO3), with 3 Tesla scanners at T0, T2 (1 year after T0), and T3 (18 months after T0). We have already detailed imaging data acquisition and processing in the section "Specific aim 2". Briefly, we will collect a structural (sMRI) and a resting-state functional (rs-fMRI) scan. For the sMRI, T1-weighted structural images will employ a SPGR sequence. Rs-fMRI will be carried out using a 5-minute resting state (RS) paradigm, in which subjects will be asked to stand still, eyes open, and stare at a crosshair on the screen. RS images will be acquired using gradient-echo echo-planar imaging sequence. Structural MRI data will be sent to and processed by UO2, while RS-fMRI data will be sent to and processed by UO4.

Experimental design aim 3

A Machine Learning (ML) approach will be developed to stage the sample of 120 subjects. At month 6 the ML part of the study will start. The ML model will be developed within the STATISTICS AND MACHINE LEARNING TOOLBOX (MATLAB). Initially, we will explore the tools available in NeuroMiner (<http://proniapredictors.eu/neurominer/index.html>; Koutsouleris et al., 2009). This software provides clinical researchers with ML methods for the analysis of heterogeneous data, such as clinical and neurocognitive read-outs, structural and functional neuroimaging data, and genetic information.

NeuroMiner implements a large class of cross-validation frameworks, pre-processing strategies, cutting-edge supervised algorithms, feature selection, and external validation. These techniques are implemented in MATLAB, and this will allow us to modify, optimize and integrate the existing tools based on our needs. Specifically, we will test a supervised learning approach with Bayesian and Support Vector Machine Learning. Initially, the classifier will be run on simulated or preliminary data. At this stage the aim will be to select among the large number of possible predictive models, the one that performs better in a controlled environment. Thus, the first step of the ML development will be to identify the optimal set of ML features. Starting from the simulated/preliminary data, we will investigate the features' discriminative ability. If the initial set of features, consisting of the whole set of clinical, genetic and imaging parameters, might result too large, we will consider a dimensionality reduction technique such as Principal Component Analysis. This will allow us to identify the smallest number

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

of features minimizing the information loss. Next, the ML will be trained. Here, we will adopt a supervised approach, since the amount of data collected is not sufficient for unsupervised training. In this phase we will use the class of Support Vector Machine algorithms. Finally, the ML will be validated in two ways. First, ML will be cross-validated by splitting the available sample in different parts and using them as a training, e.g. leave-one-out procedures. Second, once the ML will be optimized and run on real data, its output will be compared to the staging performed by an expert psychiatrist. This will represent the gold standard that will be used in a Receiver Operator Curve analysis to judge the ML performance. Once the ML reaches a sufficient predictive ability (at least 90%), it will be run on the final dataset to provide the definitive staging of recruited subjects. Of note, once 50% of the data will be acquired, the ML accuracy will be assessed and compared with the literature based on the same sample size. This will provide an important test on how accurate the developed model is and what we expect to reach once the data acquisition will be completed. This intermediate test is important if the time interval between the end of the data acquisition and the end of the project would not be sufficient to run ML on the final dataset. UO4 will run the ML protocol.

Picture to support preliminary data

FIGURES.pdf

Hypothesis and significance



Recent findings from UO1 showed that the retrospective application of all available BD staging models to a sample of 100 patients over a ten-year observation, a pattern of stage worsening emerged for each model, with a significant increase at every time point (Macellaro et al., submitted). The same group reported that Kupka & Hillegers model is associated with a greater number of transitions between stages, showing high sensitivity in documenting stage progression. Further preliminary data on the probability of progression through stages are in attached figures (Cremaschi et al., submitted). Consistently with these results, we hypothesize that (Hypothesis 1) a pattern of stage worsening may be replicated in this study, despite the shorter observation time (18 months). The potential association between stage progression and socio-demographic and/or clinical characteristics is expected to be documented too.

GENES TRANSCRIPTION REGULATION: BDNF levels were found to be reduced during manic and depressive episodes (Kauer-Sant'Anna et al, 2008). Consistently, BDNF gene expression appeared to be downregulated in correlation with the hypermethylation of BDNF promoter region in BD II patients (Dell'Osso et al., 2013). These methylation levels were higher in depressed vs. manic/mixed patients (Dell'Osso et al., 2014). Moreover, early onset BD seems to be associated with increased methylation of CpG site created by the BDNF Val66Met variance (Nassan et al., 2020), backing the hypothesis (Hypothesis 2a) that BDNF levels and/or downregulation of BDNF gene expression will correlate with BD stage across time.

INFLAMMATION: BD patients can experience a chronic, low-grade inflammatory state. The association between inflammatory biomarkers and BD has been investigated and specific cytokine expression patterns appear to be highly dependent on stage and phase of the disease (Rosenblat & McIntyre, 2016). Interestingly, elevations in pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-1 β , -2, -4, -6, TNF- α , STNF- α type 1, CRP) during depressive phases increase the likelihood of a subsequent transition to mania. Alterations in both IL-6 and TNF- γ have also been associated with decreased BDNF expression in some studies, suggesting a co-occurrence of broader neuroplastic changes during these periods. To this regard, we suppose (Hypothesis 2b) a significant effect on BD progression, both direct and mediated through changes in neurotrophic factors.

MICROBIOTA: The possibility of a microbiota host epigenetic axis is attracting growing attention in many research fields and such an axis needs to be interrogated also in mental illnesses. Our hypothesis (Hypothesis 2c) is to further evidence the possible interplay between oral microbiota modulation and epigenetic regulation of gene expression in different BD stages.

NEUROIMAGING: consistent data indicated structural/functional alterations in BD and their unaffected relatives (Cattarinussi et al., 2019). More recently, structural/functional abnormalities of large-scale neural networks have also been described (Gong et al., 2021), although with inconsistencies across studies. In particular, the Default Mode Network seems to show altered patterns of hyper/hypo-connectivity with affective, fronto-parietal and attentive systems, involving relevant

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

hubs ensuring an efficient large-scale communication in the brain. After generation of gyrification-based structural covariance networks (connectomes), we expect (Hypothesis 2d) progressive reduction in assortativity (a measure of resilience of the structural connectome) as well as decreasing transitivity (indicating increased segregation of structural covariance) across bipolar stages. As for the structural data, we expect (Hypothesis 2e) distinct patterns of abnormal functional connectivity in large-scale brain networks with BD progression. Gyrification-based and functional connectome at rest could represent potential reproducible neuroimaging phenotypes for defining BD stages.

5.5 Methodologies and statistical analyses



Methods of data collection

For sociodemographic and clinical data collection, appropriate forms will be prepared, encompassing the following variables: (A) Sociodemographics: age, gender, ethnicity, educational, marital, and employment status. (B) Clinical features: family history for mental disorders, BD subtype, age and stressful events at onset of BD, duration of illness, duration of untreated illness, age at first depressive and manic/hypomanic episode, polarity of first and last episodes, prevalent polarity, total number of episodes, presence of mixed or rapid cycling features, current and previous treatments, medical and psychiatric comorbidities, history of substance use disorder, number of hospitalizations and suicide attempts. Sociodemographic and clinical variables will be assessed at T0. Furthermore, changes in a subset of clinical variables (i.e., total number of episodes, presence of mixed or rapid cycling features, current treatments, number of hospitalizations, and suicide attempts) will be assessed at each time point in order to evaluate whether a progression in clinical stage occurred. A set of psychometric measures will be administered as following: 1. Family Interview for Genetic Studies (FIGS, NIMH, 1992) is usually used to collect information about family psychiatric history, and it will be administered during the screening phase to first-degree relatives of BD patients in order to identify subjects at putative clinical stage 0. Time of administration is about 15'. 2. Drugs Abuse Screening Test (DAST-10, Skinner, 1982) is a self-report instrument designed to screen the presence and the severity of drug abuse. Time: around 5'. It will be filled out at the screening phase. 3. TWEAK test (Russell, 1994) is a 5-item scale designed to screen harmful drinking/alcohol abuse. Time is around 2'. It will be rated at the screening phase. 4. Test Intelligenza Breve (TIB, Sartori, 2002) aiming to briefly assess premorbid intellectual ability and provides an estimate of the IQ score. Time of administration is about 5'. It will be administered at T0. 5. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS 17, Hamilton, 1960): the HDRS-21 is a 21-item clinician-administered scale which measures the severity of depression, with special focus on somatic symptoms. Time is about 20'. It will be administered at each time point. 6. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS, Montgomery et al., 1979) is a clinician-administered scale aiming to assess core mood symptoms of depression. Time: around 15'. It will be administered at each time point. 7. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A, Hamilton, 1959) is a widely used 14-item clinician-administered rating tool measuring the severity of anxiety symptoms. Time: around 15'. It will be administered at each time point. 8. Young Mania Rating Scale (YMRS, Young et al., 1978) is a clinician-administered scale evaluating the severity of manic symptoms. Time: around 15'. It will be administered at each time point. 9. Sheehan Disability Scale (SDS, Sheehan, 1996) is a self-reported assessment of functional impairment consisting of 5 items. Completion time is around 5'. It will be administered at each time point. 10. Global assessment of functioning (GAF, Hall, 1995) is a clinician-rated tool for scoring the severity of illness in psychiatry. Time: around 2'. It will be administered at each time point. 11. Clinician Rating Scale (CRS, Kepmp et al., 1996-98) uses an ordinal scale to quantify the clinician's assessment of the level of adherence shown by the patient. Time: 2'. It will be rated at each time point.

Biological samples collected and stored at each recruiting site (UO1, UO2 and UO3), will be sent to the UO4 for centralized processing and analysis, in proceeding with methods and procedures already described in the specific aim 2.

Statistic plan

The estimation of the sample size takes into account several factors. Several measures will be independently acquired across the study period and then combined in a final ML model. Thus, on the one hand, among the considered measures, the sample size will be driven by the measure requiring the highest number of subjects. On the other hand, the sample

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

must be large enough for the ML to reach the needed accuracy. Clearly, both estimates must face the follow-up duration of 18 months. Among the considered measures, the microbiota and epigenetic variables require the highest number of subjects. In particular, a power effect analysis, performed using the software G.Power 3.1.9.7 (Faul et al., Behav Res Methods 2009), shows that a N=120 would provide enough power to detect significant differences in the regulation of these variables across five groups (corresponding to the five different BD stages 0,1,2,3,4), assuming the following parameters: power = 0.8; alpha = 0.05; effect size f = 0.32. As for the ML model, as reported in previous studies using approximately N= 50 BD patients reached an accuracy of only 64% while studies employing up to 90 subjects, reached an accuracy of 99% (Colombo et al., 2022). Therefore, a sample size N=120 will represent a conservative choice allowing to achieve a sufficient accuracy of the ML based classifier, also taking into account a drop-out rate of 15%. Based on these considerations, the sample size will be N=120.

Statistical analysis

For stage progression analysis, repeated measurements of the stages over time will be analyzed by means of the PROC GENMOD of SAS® with a multinomial distribution and a logit link, with the aim of evaluating statistically significant associations/interactions between variables and stages at each time-point. Furthermore, the multistate model of the mstate package in R will be used to assess the probability of transitions across stages over time. Statistical significance will be set at $p < .05$. For molecular analysis, omnibus One way ANOVA will be used.

Timing of analysis data

The duration of the whole study will be 24 months; the enrollment of participants will last for 6 months, while their clinical, biological, and neuroimaging follow-up will last for the following 18 months. Ad interim analyses will take place at each timepoint, and a final analysis will be performed at month 22. ML model will be implemented from month 6.

5.6 Expected outcomes



This project will improve outcomes for patients with BD by ameliorating early recognition of BD stages definition helping thus current service structures. It will in fact draw the attention of mental health services, general practitioners, and social services on the needs for care and support of this high-risk population, which have been so far neglected, in order to ensure appropriate treatment programmes.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Overall, this is an extended ambitious research program coordinated by a PI with longstanding clinical experience in mental disorders including BD. The multicenter design and the complexity of the proposal, that includes the definition of blood-based biomarkers and neuroimaging phenotypes, might be envisioned as possible limitations. Proponents are aware of this and they have, therefore, identified a number of actions to control for these factors. These include workflow standardization and staff training before study initiation; periodical meetings among the UOs and regular research reports for progress tracking and site accountability. In order to reduce biases, blood samples and neuroimaging data will be sent from each recruiting unit to the UO4 and UO2 respectively for centralized processing and analysis. Furthermore, a shared web-based form will be used for in-site clinical data entry and timely monitoring. During the whole study, the coordinating UO will provide assistance for concerns and queries in a time-sensitive manner to prevent errors and delays in research procedures. The PI will rely on a Co-PI with extensive experience in clinical research, as well as on a number of collaborators across the four UOs with remarkable expertise in their respective fields of research.

5.8 Significance and Innovation

Our project appears innovative in many aspects. Firstly, it focuses on the analysis of BD staging possibly driven by environmental triggers. In fact, our analysis focuses on epigenetic mechanisms, considered frontiers research in mental health. An additional innovative aspect is to include, as staging markers, parameters related to topological reorganization of

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

resting state networks. Preliminary studies evidenced specific and altered spatio-temporal patterns of hypo-hyperconnectivity in BD. In our project, for the first time to our knowledge, these aspects will be considered for the BD staging. This will be performed through a multivariate Machine Learning approach, where the clinical, structural and functional imaging data will be used to train the classifier. The novelty of our approach consists in considering a new set of markers that might increase the accuracy of the final staging. Moreover, a longitudinal study on such a large sample has never been performed before.

5.9 Bibliography

Berk et al., 2007; PMID:17988356
Kupka & Hillegers, 2012; PMID: 23138622
van der Markt et al., 2019; PMID: 30447123
Serafini et al., 2021; PMID: 33672401
Jan et al., 2021; PMID: 34806996
D'Addario et al.; 2012 PMID:22353757
Cifani et al., 2015; PMID: 26106286
Di Francesco et al., 2015; PMID: 25452147
Pucci et al., 2015; PMID: 26387568
Radua J et al., 2020; PMID: 32470572
Koutsouleris et al., 2009; PMID: 19581561
Kauer-Sant'Anna et al, 2008; PMID: 18771602
D'Addario et al., 2013; PMID: 22901293
Dell'Osso et al., 2014; PMID: 25012449
Nassan et al., 2020; PMID: 32063579
Rosenblat & McIntyre, 2016; PMID: 26876323
Cattarinussi et al., 2019; PMID: 30444299
Gong et al., 2021; PMID: 34087634
Colombo et al., 2022; PMID: 35120970
Grewal et al., 2022; PMID: 35403455
Tatay-Manteiga et al., 2017; PMID: 28445689
Kim et al., 2007; PMID: 17434599

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

AIM 1 (months 0-22):

- Set-up across sites (0-1);
- BD patients recruitment & initial clinical staging (0-6);
- BD Patients clinical follow-up (7-22).



AIM 2 (months 0-22):

- Collection of saliva & blood samples to analyze epigenetic & biological features at T0-T2-T3;
- 3T structural & functional fMRI at T0-T2-T3.

AIM 3 (months 6-24):

- Implementation of a ML model.

Statistical analyses and dissemination:

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

- Ad interim statistical analyses on clinical and neuroimaging features collected (6-22);
- Final statistical analyses on clinical and neuroimaging features collected (22-24);
- Abstract/ Full text Open access publications on ad interim results (8-18);
- Open access publications on obtained results (24).

Milestones 12 month

- Completion of BD patients recruitment across UO1-2-3;
- Start of the clinical, biological & neuroimaging follow-up;
- Open access publication on ad interim results;
- Implementation of ML model.

Milestones 24 month

- Conclusion of clinical, biological & neuroimaging follow-up;
- ML running on final dataset;
- Open access publications on obtained results.

Gantt chart

GANTT_PNRR 2022.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

UO1 research will be conducted at the ASST FBF-SACCO Mental Health Department; it consists of: an Inpatient Unit for 13 patients, a Day-Hospital Unit, an Outpatient Unit specific for mood disorders, two Community Services of mental health, one Rehabilitation Service equipped for 16 inpatients & a Day Care Center. The Outpatient Unit & the Day Hospital Unit will represent the main setting for subjects screening, assessment & biological sampling. UO1 has access to neuroimaging facilities in the hospital for structural & functional imaging data acquisition.



UO2: Research will be carried out at the Psychiatric Unit 1&2 of the Department of Mental Health and Addictions - ASST Papa Giovanni XXIII. The outpatients clinics within each Unit & the Day Hospital Service will be the main setting for screening, assessment, biological sampling and follow up. Research facilities include computer equipment, software for statistical analyses. UO2 has full access to neuroimaging facilities in the hospital, including a 3T machine for structural and functional imaging data acquisition.

UO3: the research group has full access to neuroimaging facilities located in the Institute for Advanced Biomedical Technologies (ITAB), a leading institution in neuroimaging with facilities dedicated to high-resolution structural and functional MRI. SS Annunziata Hospital of Chieti will be the main setting for subjects screening, assessment, and biological sampling. Moreover, the following resources are available at UO3: fMRI Philips Achieva 3T scanner; T2-weighted BOLD images will be acquired with single shot, gradient echo, echo-planar imaging; high-performance servers for fMRI data analyses; software packages for fMRI data analyses.

UO4: research will be conducted in the Laboratories of Biochemistry and Molecular Biology Unit full equipped for all the studies proposed [QiaCube for nucleic acid extraction; Thermo Scientific NanoDrop 2000 for quality/quantity of nucleic acids; Opticon Monitor 2 for quantitative real-time PCR; Pyromark Q24 and Q48 for DNA methylation studies; Perkin Elmer ENSPIRE for TF/DNA interaction studies; c300 Azure Biosystems for chemiluminescence imaging]. The analysis of fMRI data and development of the ML model will be supervised by prof. Francesco de Pasquale, a bio-medical physicist expert in functional connectivity and statistical models and methods with a PhD in Applied Statistics. He is currently an associate professor at the University of Teramo.

Subcontract

Not available

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

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

Given the inter/trans-disciplinary nature of the project, 3 clinical (UO1, UO2, UO3) & 1 basic (UO4) research partners will be involved with a well-balanced distribution between clinical & basic research.

UO1 has a documented experience in BD clinical epidemiology & pharmacotherapy.

UO2 has long standing experience in BD clinical assessment and management, as well as in the application of neuroimaging techniques (both structural and function) to elucidate the neural underpinning of psychiatric disorders, as documented by the involvement of one of the collaborators to international consortia (ENIGMA, IMAGEMEND).

UO3 has experience in nosology, pathophysiology and assessment of existing and new pharmacological agents for major mental health and treatment-resistant conditions, including BD. UO3 has also experience in characterizing peripheral biomarkers predictor of response in different psychiatric disorders, such as BDNF. Main focus of research of UO3 has been the characterization of subphenotypes in psychiatric disorders, through central and peripheral biomarkers.

UO4 has experience in the study of the role of epigenetic mechanisms in psychiatric disorders. Of relevance, in close collaboration with the PI of this proposal in the last 10 years we demonstrated the epigenetic regulation of different target genes in psychiatric conditions, including BD and, of note in the frame of this project, we deeply analyzed the altered DNA methylation status of BDNF in BD. More recently, we also suggested a possible role for the microbiota-host epigenetic axis in subjects with mental disorders.

Project partners have complementary in-depth knowledge on the relevant core competency methodological skills providing all necessary scientific and technical expertise and guidance to guarantee project viability and quality.

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

What is already know about this topic?



Kupka & Hillegers proposed a CS model incorporating a range of clinical factors predicting unfavorable course of BD, that was tested in one retrospective study to assess BD progression (van der Markt et al., 2019). Other cross-sectional or historical-cohort studies tested the association between BD clinical stage and neurobiological factors (e.g., inflammatory biomarkers, neuroimaging phenotypes, neurotrophic and epigenetic measures, microbiota-host axis), while only a handful of studies used a prospective design to the same aim, with most of them focusing on one/a combination of limited factors (Grewal et al., 2022).

Details on what is already know about this topic

Recent studies suggest that the longitudinal course of BD is related to an active process of neuroprogression, associated with brain changes and functional impairment (Grewal et al., 2022). Furthermore, systemic biological changes observed in this illness may play a critical role in the neuroprogression of BD (Tatay-Manteiga et al., 2017). In this perspective, BDNF has been identified as a putative biomarker. Related findings include reduced BDNF levels during both manic and depressive episodes (Kim et al., 2007). Overall, evidence suggests that many BD patients experience a chronic, low-grade inflammatory state that may be differentially enhanced during acute mood episodes, and that may worsen in the later stages of illness. Lastly, neuroimaging supports the neuroprogression hypothesis of BD suggesting that brain structure is relatively preserved during the early stages of BD while progressive structural changes have been identified as the disorder evolves.

What this reasearch adds?

The present research is designed to address the following key-points, not addressed by available research: 1) to assess a composite set of neurobiological factors, including epigenetic and microbiota-host axis measures together with blood-based inflammation biomarkers and neuroimaging phenotypes; 2) to test these factors against BD clinical staging and, prospectively, against BD clinical progression; 3) to rely on a ML algorithm to thoroughly predict BD stage progression. The comprehensive set of factors, the longitudinal design of the study and the use of ML are meant to advance the extant state

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

of the art about BD staging.

Details on what this reasearch adds



Even though diverse staging approaches for BD have been proposed to date, the definition of stages of illness still commonly relies upon clinical features with limited contributions from biological and neuroimaging correlates of illness progression. Their integration may contribute to better characterize BD patients by means of dysfunctional profiles and may overcome the traditional diagnosis-based approach leading to more precise treatment interventions. Furthermore, the performance of ML algorithms confers a higher level of precision to CS models, allowing a more personalized approach to the patient and tailored treatment. Our project supports the emerging need of a standardized universal staging model that integrates inflammatory, epigenetic, and neuroimaging biotypes hypothesis in order to better characterize BD patients, their treatment, and their clinical course.

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

BD is a chronic and prevalent disorder, with significant individual and societal burden, with evidence of a clinical progression across time that was shown to be amenable to intervention. Parallel, brain areas involved in mood regulation have been shown to undergo pathological reorganization as result of mood episodes recurrence, a process known as 'neuroprogression'. Resources should be addressed to improve the coverage of evidence-based intervention to prevent the evolution of the disorder, both from a clinical and a neurobiological standpoint. To this aim, the availability of an operative, valid staging model of BD integrating clinical and neurobiological features and showing reliability across time, is of primary ground. The present study proposes an innovative approach to define BD stages combining multi-proxy datasets, helping clinicians to avoid incorrect interpretations, and ultimately enabling them to deliver tailored intervention for each stage and to prevent progression.

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

Longer duration of BD, with multiple relapses, is associated with increased medical comorbidities, increased suicidal risk, reduced treatment response and overall increased burden of disease. Noteworthy, different stages of BD may be amenable to different interventions, so that consistently defining the stage where each patient is located is of paramount importance for effective treatment. Our project, aiming to integrate multiple levels of information to consistent BD staging across time, may help clinicians to choose the treatment that is better adapted to the patient's needs, ultimately modifying or even preventing the progression to subsequent stages. Moreover, it may contribute to defining suitable biomarkers for BD staging in everyday practice, assisting clinicians through stage assessment and treatment decision making. The availability of an integrative, reliable staging system, allowing stage-sensitive treatment will ultimately affect the societal and individual burden of BD.

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

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	139.970,01	139.970,01	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	518.000,00	0,00	518.000,00	51,80
3a.1 Equipment (Leasing -	28.050,00	0,00	28.050,00	2,80
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	122.562,62	0,00	122.562,62	12,26
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	8.030,50	0,00	8.030,50	0,80
5 Patient Costs	155.300,00	0,00	155.300,00	15,53
6 IT Services and Data Bases	14.400,00	0,00	14.400,00	1,44
7 Travels	24.900,00	0,00	24.900,00	2,49
8 Publication Costs	24.500,00	0,00	24.500,00	2,45
9 Dissemination	25.000,00	0,00	25.000,00	2,50
10 Overheads *	68.756,88	0,00	68.756,88	6,88
11 Coordination Costs	10.500,00	0,00	10.500,00	1,05
Total	1.139.970,01	139.970,01	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

Investigators' salaries for PI and principal research collaborators indicated (Prof. B. Dell'Oso, Dr.ssa C. Gesi, Dr.ssa L. Cremaschi, Dr.ssa MC Palazzo, Prof. C. D'Addario, Prof. G. Martinotti, Dr.ssa E. Bondi, Dr.ssa A. Di Giorgio) will be provided by each UO as indicated in the budget section.

Budget Justification	
1 Staff Salary	Investigators salary (full actual costs including taxes and social security of 1 full professor, 2 associate professors, 1 head of psychiatric department, 4 psychiatrists with a permanent position included in the project) 2 months/person/years
2 Researchers' Contracts	costs for 3 "researchers under 40 to hire" for 2 years (UO1-UO3-UO4) and 6 research grants for 2 years (UO1-UO2-UO3-UO4)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	1 PC Linux rental for UO2; 1 workstation for the analysis of fMRI data and Machine Learning classifier - 2 laptop computer- one freezer -80C for sampling storage for UO4



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-MAD-2022-12376693

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità



Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

3a.2 Equipment (buying)	not available
3b Supplies	consumables for sample collection UO 1-2-3; reagents for molecular biology and microbiota analyses UO4
3c Model Costs	not available
4 Subcontracts	not available
5 Patient Costs	total costs for MRI scans performed by UO1 UO2 & UO3 at 3 timepoints for a whole sample of 120 patients
6 IT Services and Data Bases	total costs for statistical analyses softwares, backup systems for data storage, NAS, external drives
7 Travels	travel costs for staff meetings and congress participation for dissemination activities
8 Publication Costs	open access publications fees, paper editing, reprints, coloured figures and poster prints for UO1-2-3-4
9 Dissemination	Congresses subscriptions costs for researchers & costs of congress organization for dissemination activities
10 Overheads	general facilities and administrative costs
11 Coordination Costs	Costs borne by UO1 for: organization of quarterly investigator meetings for study set-up and subsequent discussion and dissemination of results; shipping costs (i.e. exchange of biological materials among UOs); insurance for clinical studies.



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Proposed total budget UO1 Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità (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	64.292,00	64.292,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	58,18
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	9.350,00	0,00	9.350,00	3,40
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	54.000,00	0,00	54.000,00	19,64
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	5.400,00	0,00	5.400,00	1,96
8 Publication Costs	8.500,00	0,00	8.500,00	3,09
9 Dissemination	8.000,00	0,00	8.000,00	2,91
10 Overheads	19.250,00	0,00	19.250,00	7,00
11 Coordination Costs	10.500,00	0,00	10.500,00	3,82
Total	339.292,00	64.292,00	275.000,00	100,00

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Budget Justification	
1 Staff Salary	Investigators salary (full actual costs including taxes and social security for one full professor and 3 psychiatrists with a permanent position at UO1) 2 months/persons/years
2 Researchers' Contracts	1 contract for 1 "researcher under 40 to hire" (40.000 euro/year for 2 years) and 2 research grants (20.000 euro/year for 2 years)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not available
3a.2 Equipment (buying)	not available
3b Supplies	consumables (samples collection)
3c Model Costs	not available
4 Subcontracts	not available
5 Patient Costs	MRI scan: 450 euro*3timepoints*40 patients
6 IT Services and Data Bases	not available
7 Travels	travel costs for 2/3 congress/year PI and researchers
8 Publication Costs	fees for: open access publications (at least 2); paper editing; reprints; coloured figures; poster prints
9 Dissemination	congresses organization + congress subscriptions for PI & researchers
10 Overheads	general facilities and administrative costs
11 Coordination Costs	organization of quarterly investigator meetings for study set-up and subsequent discussion and dissemination of results; shipping costs (i.e. exchange of biological materials among UOs). Insurance for clinical studies.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Proposed total budget UO2 Institution: asst papa giovanni xxiii bergamo (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	27.276,01	27.276,01	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	130.000,00	0,00	130.000,00	57,78
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	4.050,00	0,00	4.050,00	1,80
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	5.000,00	0,00	5.000,00	2,22
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	8.030,50	0,00	8.030,50	3,57
5 Patient Costs	47.300,00	0,00	47.300,00	21,02
6 IT Services and Data Bases	2.400,00	0,00	2.400,00	1,07
7 Travels	5.500,00	0,00	5.500,00	2,44
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	8.000,00	0,00	8.000,00	3,56
10 Overheads	14.719,78	0,00	14.719,78	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	252.276,29	27.276,01	225.000,28	100,00



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-MAD-2022-12376693



Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Budget Justification

1 Staff Salary	Investigators salary (full actual costs including taxes and social security for 1 head of psychiatric department and 1 psychiatrist with a permanent position at UO2) for 2 month/person/year
2 Researchers' Contracts	€40.000,00/year * 1 researcher * 2 years + €25.000,00/ year * 1 researcher * 2 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	PC Linux Rental
3a.2 Equipment (buying)	not available
3b Supplies	Consumables (sample collection)
3c Model Costs	not available
4 Subcontracts	audit + sample shipping costs
5 Patient Costs	MRI Encephalon 3*€340*40paz =€40,800.00 Questionnaires €6,500.00
6 IT Services and Data Bases	MatLab license €1,200.00/year
7 Travels	Meetings and conferences
8 Publication Costs	not available
9 Dissemination	Dissemination activities
10 Overheads	General facility and administrative costs
11 Coordination Costs	not available

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Proposed total budget UO3 Institution: asl 2 abruzzo lanciano vasto chieti (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	24.202,00	24.202,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	148.000,00	0,00	148.000,00	59,20
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	6.600,00	0,00	6.600,00	2,64
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	54.000,00	0,00	54.000,00	21,60
6 IT Services and Data Bases	6.000,00	0,00	6.000,00	2,40
7 Travels	7.000,00	0,00	7.000,00	2,80
8 Publication Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	3,20
9 Dissemination	3.000,00	0,00	3.000,00	1,20
10 Overheads	17.400,00	0,00	17.400,00	6,96
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	274.202,00	24.202,00	250.000,00	100,00



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-MAD-2022-12376693



Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Budget Justification

1 Staff Salary	costs for investigator salary (full actual costs including taxes and social security of one associate professor at UO3) 2 months/person/year
2 Researchers' Contracts	1 contract for a "researcher under 40 to hire" (37.000 euro/year for 2 years) and 1 contract for 1 researcher (37.000 euro for 2 years)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not available
3a.2 Equipment (buying)	not available
3b Supplies	consumables for samples collection
3c Model Costs	not available
4 Subcontracts	not available
5 Patient Costs	MRI scan: 450,00 euro * 3 timepoints * 40 patients = 54.000,00
6 IT Services and Data Bases	Statistical analyses programmes licenses
7 Travels	travel costs for 2/3 congress/year for researchers
8 Publication Costs	fees for: open access publications; paper editing; reprints; coloured figures; poster prints
9 Dissemination	congress subscriptions for researchers
10 Overheads	general facility and administrative costs
11 Coordination Costs	not available

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Proposed total budget UO4 Institution: universita di teramo (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	24.200,00	24.200,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	32,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	24.000,00	0,00	24.000,00	9,60
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	101.612,62	0,00	101.612,62	40,65
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	6.000,00	0,00	6.000,00	2,40
7 Travels	7.000,00	0,00	7.000,00	2,80
8 Publication Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	3,20
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	2,40
10 Overheads	17.387,10	0,00	17.387,10	6,95
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	274.199,72	24.200,00	249.999,72	100,00



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-MAD-2022-12376693



Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Budget Justification

1 Staff Salary	costs for investigator salary (full actual costs including taxes and social security of one associate professor at UO4) 2 months/person/years
2 Researchers' Contracts	one fellowship for two years (25.000 euro/year) for a "researcher under 40 to hire"; one fellowship for two years (15000 euro/year): young postdoc to hire
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	One workstation for the analysis of fMRI data and implementation of Machine Learning classifier two Laptop computer One freezer -80°C for sampling storage
3a.2 Equipment (buying)	Not available
3b Supplies	Reagent for molecular biology and microbiota analysis (i.e. kit for genes expression, primers, pyrosequencing reagents, antibodies, disposable material)
3c Model Costs	Not available
4 Subcontracts	not available
5 Patient Costs	Not available
6 IT Services and Data Bases	One MATLAB license, one backup system for data storage, NAS, external drives
7 Travels	To allow PI of the UO and researchers to travel to national and international meetings (2-3 per year) in order to share the results achieved
8 Publication Costs	Fees for open access publications
9 Dissemination	Meeting Subscription costs (2-3 per year)
10 Overheads	General facilities and administrative costs
11 Coordination Costs	Not available



 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Principal Investigator Data

Cognome: dell'osso
 Nome: bernardo maria
 Genere: M
 Codice fiscale: DLLBNR78D12F205R
 Documento: Patente, Numero: U11T49782K
 Data di nascita: 12/04/1978
 Luogo di nascita: Milano
 Provincia di nascita: MI
 Indirizzo lavorativo: Ospedale Sacco, via GB Grassi 74
 Città: Milano
 CAP: 20157
 Provincia: MI
 Email: bernardo.dellosso@unimi.it
 Altra email: bernardo.dellosso@unimi.it
 Telefono: +393282170880
 Altro telefono: 00390255035994
 Qualifica: Direttore di Dipartimento
 Struttura: Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze
 Istituzione: ASST Fatebenefratelli-Sacco
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? No
 Nome datore/ente di lavoro non SSN: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO
 Nome istituzione SSN: ASST FATEBENEFRAPELLI SACCO
 Tipo contratto: Professore Ordinario distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376693	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: dell'osso bernardo maria

Project validation result

Months	Year 1												Year 2											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Aim1 - Longitudinal clinical assessment of Bipolar Disorder progression																								
Study set-up across operative unites																								
BD patients recruitment & initial clinical staging																								
BD Patients clinical follow-up																								
Aim2 - Analysis of the role of biological and neuroimaging features on the progression across stages																								
Collection of saliva & blood samples to analyze epigenetic & biological features																								
3T structural & functional fMRI																								
Aim3 - implementation of a ML model that may predict the progression between BD stages on the basis of clinical and neurobiological measures																								
Implementation of ML model																								
Statistical analyses and dissemination																								
Ad interim statistical analyses on clinical and neuroimaging features collected																								
Final statistical analyses on clinical and neuroimaging features collected																								
Abstract & full text open access publications on ad interim results																								
Open access publications on obtained results																								

Legend BD: Bipolar Disorder; ML: Machine Learning

FIGURES (from Cremaschi et al., submitted)

Figure 1. Cumulative hazard for the possible transitions across stages in a sample of 100 BD patients over a 10-year retrospective observation.

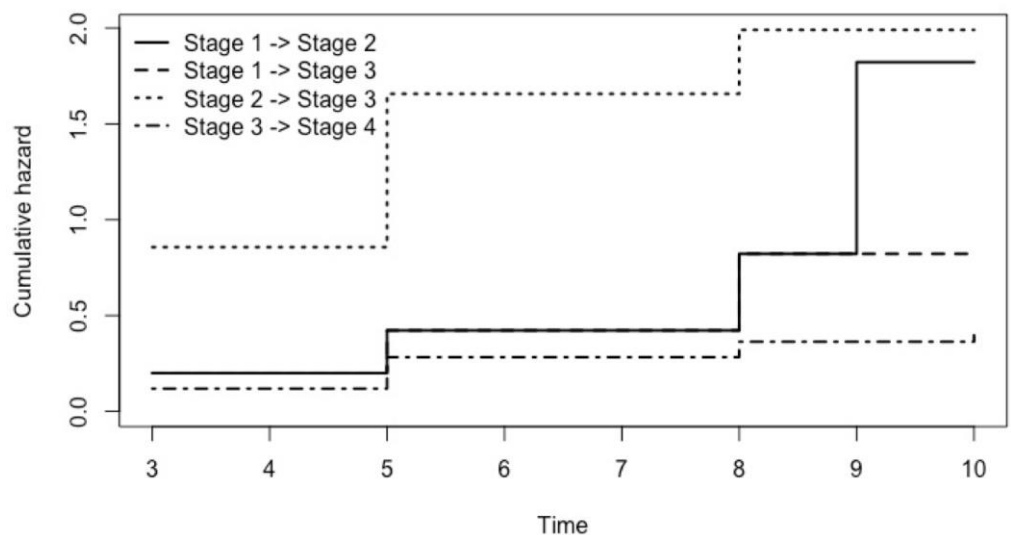


Figure 2. Probability of transitions starting from stage 1, 2, and 3 in a sample of 100 BD patients over a 10-year retrospective observation.

