

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 **ALESSANDRO PADOVANI**, 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-2022-12376110**, dal titolo **Precision medicine in neurodegenerative diseases: feasibility study on plasma diagnostic and prognostic markers**;

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 **ALESSANDRO PADOVANI** (codice fiscale **PDVLSN61A05L781O**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376110** dal titolo **Precision medicine in neurodegenerative diseases: feasibility study on plasma diagnostic and prognostic markers**

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. **ALESSANDRO PADOVANI**, codice fiscale **PDVLSN61A05L781O**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376110** dal titolo **Precision medicine in neurodegenerative diseases: feasibility study on plasma diagnostic and prognostic markers**, 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 rappresentate 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 genale 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 **950.000,00€** (Euro **novecentocinquantamila/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 cinquantunesimo 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 cinquantunesimo 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 sia 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 - **ALESSANDRO PADOVANI**, codice fiscale **PDVLSN61A05L781O**

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376110	Project topic: C1) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: fattori di rischio e prevenzione
PI / Coordinator: Padovani Alessandro	Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	Istitution that perform as UO for UO1: Neurology Unit ASST Spedali CIVili Brescia

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

Proposal title: Precision medicine in neurodegenerative diseases: feasibility study on plasma diagnostic and prognostic markers

Duration in months: 24

MDC primary: Neurologia

MDC secondary: Geriatria

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: € 950.000

Free keywords: plasma biomarkers; neurodegeneration; Alzheimer; Parkinson; dementia

Declarations

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

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

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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

Precision medicine in neurodegenerative disorders has been limited for decades for the lack of non-invasive biomarkers evaluating brain structure and function in vivo. The recent development of peripheral markers of neurodegeneration, synaptic dysfunction, neuroinflammation and glial activation dramatically changed the scenario of early and prodromal stage of neurodegenerative conditions. Several publications of our and other research groups showed a good correlation between plasma and cerebrospinal fluid biomarkers, further supporting their use in research and even clinical setting. Despite the growing amount of evidences in the field, the use of plasma biomarkers in real-life is still limited and the literature is still lacking of large validation studies in multicenter clinical scenarios. The project goal is to support with a large real-life data the use of new biomarkers in the diagnostic and prognostic profile of patients in early and prodromal phases of neurodegeneration. The project will first address the construct validity of available biomarkers in animal models and biofluid of patients with different neurodegenerative conditions including cognitive deficits, parkinsonism and motor neuron disease. The biomarkers will be then applied in prospective multicenter studies including different setting and clinical scenarios. The project will evaluate the diagnostic and prognostic accuracy of single and combined plasma biomarkers compared to gold-standard assessment based on different diagnostic algorithms for patients in early diagnostic phases and in subjects at risk for neurodegenerative conditions. Moreover, the study will address the cost-effectiveness of the model in early and prodromal disease stages compared to standard evaluation - taking into account the different real-life scenarios and biomarker availability at different clinical sites. The project will be developed with a multidisciplinary consortium based on a comprehensive integration of preclinical and clinical units with a longstanding expertise on biomarkers. The clinical Units located in North and South of Italy will also allow the specific evaluation of feasibility of large-scale plasma biomarkers application in neurodegenerative referral centers with different expertise and real-life scenarios. The project will be thus translational in nature, providing solid background and large real-life findings supporting a wider use of biomarkers. The focus on cost-effectiveness of biomarkers will be pivotal for a deeper understanding of real large-scale applicability of biomarkers in diagnostic and prognostic profiling of patients. The final aim of the project is to provide a sustainable precision medicine approach to neurodegenerative diseases in a patient-based care for tailoring the treatment approaches on solid biology bases. Moreover, the project will have important consequences at economic and healthcare system level for implementing a cost-effective management of neurodegenerative conditions.

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

Yes

2 - Participants & contacts

 <p>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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro



Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Neurology Unit ASST Spedali Civili Brescia	03775110988	Department of CLinical and Experimental Sciences	Project coordination and biological markers		X
2 - Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro	02865540799	REGIONAL NEUROGENETIC CENTRE	Research collaborator	X	X
3 - Università degli Studi di Milano	03064870151	Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences	Research collaborator		
4 - Università degli studi di Messina	80004070837	Department of CLinical and experimental medicine	Research collaborator	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - PILOTTO ANDREA	Neurology Unit ASST Spedali Civili Brescia	CO-PI
2 - COLAO ROSANNA	Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro	Research collaborator
3 - DILUCA MONICA MARIA GRAZIA	Università degli Studi di Milano	Research collaborator
4 - Rodolico Carmelo	Università degli studi di Messina	Research collaborator
5 - MOROTTI ANDREA	Neurology Unit ASST Spedali Civili Brescia	Research collaborator
6 Under 40 - VOLONGHI IRENE	Neurology Unit ASST Spedali Civili Brescia	Research collaborator
7 Under 40 - Cristillo Viviana	Neurology Unit ASST Spedali Civili Brescia	Research collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - PILOTTO ANDREA	X			19/04/1984	M
2 - COLAO ROSANNA				22/03/1963	F
3 - DILUCA MONICA MARIA GRAZIA			X	22/09/1960	F
4 - Rodolico Carmelo				16/05/1968	M
5 - MOROTTI ANDREA				16/11/1985	M
6 Under 40 - VOLONGHI IRENE				02/10/1982	F
7 Under 40 - Cristillo Viviana				08/01/1989	F

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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 - RIZZARDI ANDREA	Neurology Unit ASST Spedali CIVILI Brescia	01/08/1991	M	Research collaborator		
1 - BENINI GABRIELE	Neurology Unit ASST Spedali CIVILI Brescia	27/05/1999	M	Research collaborator		
2 - Risoleo Katia	Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro	19/09/1986	F	Research collaborator		
3 - Ceravolo Maurizio	Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro	27/12/1996	M	Research collaborator		
4 - RIZZO SILVIA	Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro	25/08/1997	F	Research collaborator		

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Neurology Unit
ASST Spedali Civili of Brescia
Piazzale Spedali Civili 1, 25123
Brescia, Italy
PEC: protocollo.spedalicivilibrescia@legalmail.it

Operative Unit Number 2:


Address: Neurogenetic Unit,
Giovanni Paolo II Hospital,
Via Sen. Arturo Perugini, 7, 88046 Lamezia Terme CZ
PEC: direzionegenerale@pec.asp.cz.it

Operative Unit Number 3:

Address: Dept. of Pharmacological and Biomolecular Sciences
University of Milan
via Balzaretti 9
20133 Milan, Italy
PEC: unimi@postecert.it

Operative Unit Number 4:



Address: UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari
Padiglione H1 primo piano
AOU "G. Martino", Via C. Valeria 1
Messina 98125
PEC: protocollo@pec.unime.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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

[Operative Unit Number 5 \(self financing\):](#)

Address: not applicable

PEC: not applicable

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Padovani
First Name: Alessandro

Last name at birth:
Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 05/01/1961

Place of Birth: Verona

Official H index (Scopus or Web of Science): 75.0

Scopus Author Id:55996824100

ORCID ID:0000-0002-0119-3639

RESEARCH ID:ABI-7312-2020

Contact address

Current organisation name: Neurology Unit ASST Spedali CIVili Brescia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of CLinical and Experimental Sciences

Street: Via Fontana del Ferro, 30/c

Postcode / Cedex: 37100

Town: VERONA

Phone:+393428317277



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Rome La Sapienza	PhD	Psychiatry and Neuropsychology	1991	1994
University of Rome La Sapienza	Specialization / Specializzazione	Neurology	1986	1991
University of Verona	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1980	1986

Personal Statement:

The PI will coordinate the project for both clinical and preclinical units. The longstanding background in neurodegenerative disease biomarkers will allow an active exchange of expertise with UNIT2 and UNT4 for the innovative detection of biomarkers in plasma and with UNIT3 for a deep study of meaning of different biomarkers in animal models.

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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Ministry of Instruction, University and Research	ANVUR (National agency for the evaluation of academic research)	Rome, Italy	National Coordinator for Medical Sciences	2013	2022
University of Brescia	Faculty of Medicine	Brescia, Italy	Dean of the School of Medicine	2013	2018
Ministry of Instruction	Scientific National Abilitation	Rome, Italy	Secretary of the National Committee for the scientific National Abilitation for full and associate professor	2011	2012
Ministry of Health	SINDEM	Brescia, Italy	President of the Italian Society for the Study of Dementia	2009	2010
University of Brescia	School of Physiotherapy	Brescia, Italy	Dean of the Graduate School of Physiotherapy	2005	2022
University of Brescia	Neurology	Brescia, Italy	Director of the Neurology Institute and Director of the School of Neurology	2005	2022
University of Brescia	Faculty of Medicine	Brescia, Italy	Full Professor of Neurology	2004	2022
University of Brescia	Faculty of Medicine	Brescia, Italy	Associate Professor in Neurology	1999	2004
University of Brescia	Faculty of Medicine	Brescia, Italy	Assistant Professor	1999	1999



Other awards and honors

- ⌚ National Coordinator for Medical Sciences at ANVUR (National Agency for the Evaluation of Academic Research)
- ⌚ Member of the Working Group on Research and Innovation at the National Agency of Drug (AIFA)
- ⌚ Dean of the School of Medicina (2013-2018)

Other CV informations

The researcher has published over 700 papers in peer-reviewed international journals and 30 chapters. Most of his scientific production has focused on Neurodegenerative Disorders including Alzheimer Disease, Lewy Body Disease and Parkinson Disease, combining clinical, genetic, biochemical and neuroimaging findings. In the last 25 years, he actively collaborated with biologist and pharmacologist on translational models of Alzheimer Disease and other neurodegenerative diseases



Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Results from a pilot study on amiodarone administration in monogenic frontotemporal dementia with granulin mutation	Article	1215-1219	35	2014	10.1007/s10072-014-1683-y	24569924	25	L
Antithrombotic medications and the etiology of intracerebral hemorrhage MUCH-Italy	Article	529-535	82	2014	10.1212/WNL.0000000000000108	24431299	26	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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in clinical practice: an Italian intersocietal roadmap	Article	119-131	52	2017	10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.033	28317643	26	L
Anti-AMPA GluA3 antibodies in Frontotemporal dementia: A new molecular target	Article	6723	7	2017	10.1038/s41598-017-06117-y	28751743	26	L
Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection	Article	2032-2037	83	2014	10.1212/WNL.0000000000001030	25355826	28	L
Toward a glutamate hypothesis of frontotemporal dementia	Review	13:304	13	2019	10.3389/fnins.2019.00304	30983965	31	L
Obesity and the risk of intracerebral hemorrhage: The multicenter study on cerebral hemorrhage in Italy	Article	1584-1589	44	2013	10.1161/STROKEAHA.111.000069	23549133	32	L
Altered brain metabolic connectivity at multiscale level in early Parkinson's disease	Article	4256	7	2017	10.1038/s41598-017-04102-z	28652595	36	L
Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures	Article	444-450	35	2013	10.1159/000348704	23735811	37	L
Small Nerve Fiber Pathology in Critical Illness	Article	e75696	8	2013	10.1371/journal.pone.0075696	24098716	37	L
Csf p-tau<inf>181</inf>/tau ratio as biomarker for TDP pathology in frontotemporal dementia	Article	86-91	16	2015	10.3109/21678421.2014.971812	25352065	45	L
Association between migraine and cervical artery dissection the Italian project on stroke in young adults	Article	512-518	74	2017	10.1001/jamaneurol.2016.5704	28264095	46	L
Glutamine synthetase expression as a valuable marker of epilepsy and longer survival in newly diagnosed glioblastoma multiforme	Article	618-625	15	2013	10.1093/neuonc/nos338	23410662	50	L
Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients	Article	841-845	34	2013	10.1007/s10072-012-1103-0	22535509	50	L
Guillain-Barre´ Syndrome and COVID-19: An observational multicentre study from two Italian hotspot regions	Article	751-756	92	2021	10.1136/jnnp-2020-324837	33158914	61	L
Phenotypic heterogeneity of monogenic frontotemporal dementia	Review	7:171	7	2015	10.3389/fnagi.2015.00171	NOT_FOUND	69	L
Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: The Italian project on stroke in young adults	Article	1668-1676	129	2014	10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005663	24508827	70	L
Heterozygous TREM2 mutations in frontotemporal dementia	Article	934.e7-934.e10	35	2014	10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.017	24139279	114	L
Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019	Case Reports	423-427	88	2020	10.1002/ana.25783	32418288	137	L
Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19	Review	636-644	16	2020	10.1038/s41582-020-0398-3	32839585	163	L

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

** Autocertificated


 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19	Review	636-644	16	2020	10.1038/s41582-020-0398-3	32839585	163
Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia	Article	NOT_FO UND	8	2017	10.1038/ncomms14774	28322246	73
Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly	Article	60-68	49	2017	10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019	27776263	444
Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers	Review	661-676	16	2017	10.1016/S1474-4422(17)30159-X	28721928	302
Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia	Article	623-636	3	2016	10.1002/acn3.325	27606344	154
Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis	Article	1043-1048	48	2016	10.1038/ng.3622	27455348	278
Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: A cross-sectional analysis	Article	253-262	14	2015	10.1016/S1474-4422(14)70324-2	25662776	301
Frontotemporal dementia and its subtypes: A genome-wide association study	Article	686-699	13	2014	10.1016/S1474-4422(14)70065-1	24943344	183
Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection	Article	78-83	47	2014	10.1038/ng.3154	25420145	136
A Pan-European Study of the C9orf72 Repeat Associated with FTL: Geographic Prevalence, Genomic Instability, and Intermediate Repeats	Article	363-373	34	2013	10.1002/humu.22244	23111906	200

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Pharma industry preclinical support	Univesity of Brescia	2018	HELP network (East Lombardy Parkinson network)	Coordinator	30.000,00	not available
Ministry of Health	university of brescia	2019	Identifying disease signatures of neurodegenerative dementias: a focus on autoimmunity and inflammation	Collaborator	75.000,00	https://ricerca.cbim.it/
Ministry of Health	University of Brescia	2018	Dementia with Lewy Bodies: toward a standardization of the diagnostic tools among the Italian Dementia Centers	Collaborator	110,00	https://ricerca.cbim.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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Instruction University and Research	University of Brescia	2020	RE-Plast: targeting functional and structural plasticity in Alzheimer disease. From diagnosis to treatment	Collaborator	215.000,00	https://prin.mur.gov.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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

2.3 CO-PI Profile

Last Name: PILOTTO

First Name: ANDREA

Title: CO-PI

Nationality: Italiana

Date of birth: 19/04/1984

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

Scopus Author Id:45661638400

ORCID ID:0000-0003-2029-6606

RESEARCH ID:J-6852-2018

Contact address

Current organisation name: Neurology Unit ASST Spedali Civili Brescia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of CLinical and Experimental Sciences

Street: Piazzale Spedali Civili 1

Postcode / Cedex: 25142

Phone:+393396245281

Town: Brescia



Phone 2: +390303995632

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia	Specialization / Specializzazione	Neurology	2010	2015
University of Padova	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2003	2009

Personal Statement:

The Co-PI will help the coordination of the project given his expertise on neurodegenerative biomarkers

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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University Of Brescia	Residency School in Neurology	Brescia, Italy	Professor in Neurology	2017	2022
University of Brescia	School of Medicine and Surgery	Brescia, Italy	Assistant Professor in Neurology	2017	2022
University of Brescia	School of Physiotherapy,	Brescia, Italy	Assistant Professor in Neurology	2018	2022
Spedali Civili di Brescia and University of Brescia	Centre for Aging Brain and for Neurodegenerative Disorders, General neurology Unit (University of Brescia) and Neurovascular Unit (General Brescia Hospital)	Brescia, Italy	Neurologist	2017	2022
Hertie-Institute of Clinical Brain Research	Department of Neurodegeneration,	Tübingen University, Germany	Neurologist, atypical movement disorder specialist	2015	2022
Spedali Civili di Brescia and University of Brescia	Centre for Aging Brain and for Neurodegenerative Disorders, General neurology Unit (University of Brescia) and Neurovascular Unit (General Brescia Hospital)	Brescia	Residency in Neurology	2010	2018



Other awards and honors

Movement Disorder Society Conference, Vancouver, Travel Grant for best poster with the work *Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts.*
Accademia LIMPE-DISMOV (Italian Movement disorder Society)- LIMPE 2017 - Travel Grant for Young Researcher
Accademia LIMPE-DISMOV (Italian Movement disorder Society) 2016: best Oral Communication

Other CV informations

Dr Pilotto works as research assistant Professor in Neurology at the University of Brescia and at the Parkinson's Disease Rehabilitation Centre of Trescore Balneario, Italy. He developed a focus interest on new digital markers in neurodegenerative disease and is leading the PD-cohorts group of IDEA-FAST H2020 Research program, a IMI-funded initiative evaluating digital and biological markers in neurodegenerative diseases.



Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Reply to the Letter <i>COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation</i>	Reply	861-862	88	2020	10.1002/ana.25856	32737995	11	F
Looking at the burden of neurological disorders in Europe	Letter without Data	e523	5	2020	10.1016/S2468-2667(20)30205-X	33007209	2	L
Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study	Article	28-37	223	2021	10.1093/infdis/jiaa609	32986824	43	F

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro



Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Plasma neurofilament light chain predicts cognitive progression in prodromal and clinical dementia with lewy bodies	Article	913-919	82	2021	10.3233/JAD-210342	34151807	3	F
Phenylalanine Effects on Brain Function in Adult Phenylketonuria	Article	e399-e411	96	2021	10.1212/WNL.00000000000011088	33093221	8	F
Plasma NfL, clinical subtypes and motor progression in Parkinson's disease	Article	41-47	87	2021	10.1016/j.parkreidis.2021.04.016	33964785	2	F
Cerebellar rTMS in PSP: a Double-Blind Sham-Controlled Study Using Mobile Health Technology	Article	662-666	20	2021	10.1007/s12311-021-01239-6	33544370	2	F
Association of Orthostatic Hypotension With Cerebral Atrophy in Patients With Lewy Body Disorders	Article	e814-e824	97	2021	10.1212/WNL.00000000000012342	34099524	0	F
Digital assessment at home ı mPower against Parkinson disease	Review	661-662	17	2021	10.1038/s41582-021-00567-9	34611337	0	L
Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors	Article	4903-4907	42	2021	10.1007/s10072-021-05586-4	34523082	8	F
Premorbid frailty predicts short- and long-term outcomes of reperfusion treatment in acute stroke	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1007/s00415-022-10966-7	NOT_FOUND	0	F
Is amyloid involved in acute neuroinflammation? A CSF analysis in encephalitis	Article	NA	NA	2022	10.1002/alz.12554	35084105	2	L
Clinical, biological, and imaging features of monogenic Alzheimer's disease	Review	NOT_FOUND	2013	2013	10.1155/2013/689591	24377094	18	F
Cerebrospinal fluid biogenic amines depletion and brain atrophy in adult patients with phenylketonuria	Article	398-406	42	2019	10.1002/jimd.12049	30706953	22	F
Single-subject SPM FDG-PET patterns predict risk of dementia progression in Parkinson disease	Article	e1029-e1037	90	2018	10.1212/WNL.00000000000005161	NOT_FOUND	29	F
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Encephalitis Is a Cytokine Release Syndrome: Evidences from Cerebrospinal Fluid Analyses	Article	E3019-E3026	73	2021	10.1093/cid/ciaa1933	33395482	31	F
Vascular risk factors and cognition in Parkinson's disease	Article	563-570	51	2016	10.3233/JAD-150610	26890741	33	F
Orthostatic hypotension and REM sleep behaviour disorder: Impact on clinical outcomes in ̢-synucleinopathies	Review	1257-1263	90	2019	10.1136/jnnp-2019-320846	31142660	37	F
Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019	Case Reports	423-427	88	2020	10.1002/ana.25783	32418288	137	F
Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts	Article	1025-1034	32	2017	10.1002/mds.27035	28509336	55	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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ancillary grant of Vitaflor Germany	University of Brescia	2015-2018	EN-ETPKU Neurologic and psychiatric assessment of middle-aged (>30 y) early-treated Phenylketonuria patients (ETPKU): a pilot-study to assess the risk of Early Neurodegeneration (EN-ETPKU Study)	Coordinator	20.000,00	Not Available
Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)	University of Brescia	2015-2016	Prodromal Markers of neurodegeneration	Coordinator	6.000,00	Not available
Independent Research support from BIAI, Zambon and PIAM Pharma	University of Brescia	2019	ParkinCammino: a Pilgrimage Experience for Parkinson's patients using wearing sensors technology	Coordinator	11.000,00	https://m.facebook.com/ParkinCammino-108170053931563/
PRIN MIUR	University of Brescia	2018-2020	Identification and validation of Common pathways at the Crossroads of neurodegeneration and Neuroprotection (COCOON)	Coordinator	156.000,00	https://prin.mur.gov.it/
Innovative Medicine initiative RIA call	University of Brescia	2019-2024	Identifying Digital Endpoints to Assess Fatigue, Sleep and activity daily living in Neurodegenerative disorders and Immune-mediated inflammatory diseases (IDEA-FAST)	Coordinator	344.000,00	https://idea-fast.eu

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: COLAO
First Name: ROSANNA

Last name at birth: COLAO
Gender: F

Title: Research collaborator
Nationality: italiana
Date of birth: 22/03/1963

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Catanzaro

Official H index (Scopus or Web of Science): 17.0

Scopus Author Id:6506732115

ORCID ID:0000-0002-3532-0659

RESEARCH ID:AAC-1230-2019

Contact address

Current organisation name: Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: REGIONAL NEUROGENETIC CENTRE

Street: via Arturo Perugini

Postcode / Cedex: 88046

Town: Lamezia Terme

Phone:+393479580814

Phone 2: 379580814

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Of Catanzaro Magna Graecia	Specialization / Specializzazione	Specialization in Physiatry	1993	1997
University of Reggio Calabria	Specialization / Specializzazione	Specialization in Neurology	1989	1992
University of Perugia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1981	1988

Personal Statement:



The Collaborator (UNIT) will coordinate the biosamples and testing of biomarkers in the south of Italy (UNIT2 and UNIT4)

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASP CZ	Regional Neurogenetic Centre	Lamezia Terme (CZ)	CDCD Head	2005	2022
ASP CZ	Regional Neurogenetic Centre	Lamezia Terme (CZ)	MD	2001	2022



Other awards and honors

MD, Neurologist, Physiatry, Winner of a competition at the ASPCZ Regional Center for Neurogenetics in 2001, Since 2005

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Responsible for Alzheimer Valuation Unit: Author of over 80 international publications for reviews on Neurodegenerative Diseases.

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	Regional Neurogenetic Centre	2004	"Calabria as a genetic island: epidemiology, clinical and molecular genetics of some rare diseases in familiar form"	Collaborator	88.600,00	https://www.salute.gov.it
Ministry of Health	Regional Neurogenetic Centre	2002	"Role of Nicastrin in the aetiopathogenesis of familiar Alzheimer's: genetic- molecular aspects"	Collaborator	20.000,00	https://www.salute.gov.it
Ministry of Health 2006	Regional Neurogenetic Centre	2007	Genetics determinants and modulator factors in neurodegenerative diseases: clinic and animals models	Collaborator	20.000,00	https://www.salute.gov.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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: DILUCA
First Name: MONICA MARIA GRAZIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 22/09/1960

Place of Birth: Milano

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

Scopus Author Id: 7004587938

ORCID ID: 0000-0003-2298-615X

RESEARCH ID: A-7632-2012

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences

Street: Via G. Balzaretti, 9

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone: +393487690932



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
iUniversity of Utrecht	PhD	Medical Sciences	1992	1993
University of Milan	PhD	Pharmacology	1988	1992
University of Milan	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Chemistry and Pharmacology Technology	1981	1986

Personal Statement:

the collaborator will coordinate UNIT3 for the evaluation of plasma biomarkers in animal models given her longstantind expertise in the field.

Positions and honors



 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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milan	Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences	Milan, Italy	Director	2020	2022
University of Milan	University of Milan	Milan, Italy	Vice Rector for international Strategies	2014	2018
University of Milan	Centre of Neuroscience	Milan, Italy	Direcotr of NeuroNest	2014	2018
University of Milan	Department of Pharmacological Sciences	Milan, Italy	Full Professor of Pharmacology	2011	2022
University Of Milan	Department of Pharmacological Sciences	Milan, Italy	Associate Porfessor of Pharmacology	2000	2011
University Of Milan	Insitute of Pharmacological Sciences	Milan, Italy	Assistant Professor	1995	2000

Other awards and honors

Monica DiLuca is an internationally recognized figure in neuroscience research both in its fundamental aspects and in its preclinical developments which could lead to therapies for brain diseases. She is a member of the EMBO and has received international distinctions and awards, including two Ad Honorem, at University of Mons and at University of Bordeaux. She served as President of Federation of European Neuroscience Societies and European Brain Council.

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of University and Research	University of Milan	2022-2025	RE-Plast: targeting functional and structural plasticity in Alzheimer disease. From diagnosis to treatment - 20202THZA W_01 - MUR-PRIN2020	Coordinator	228.962,00	http://www.disfeb.unimi.it/ecm/home/ricerca/progetti-finanziati

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health	University of Milan	2021-2024	Identifying Disease signatures of degenerative dementias: a focus on autoimmunity and inflammation	Collaborator	130.351,00	http://www.disfeb.unimi.it/ecm/home/ricerca/progetti-finanziati
MUR- Ministero dell'università e della Ricerca	University of Milan	2019-2023	COCOON Identification and validation of Common pathways at the Crossroads of neurodegeneration and Neuroprotection - 2017MYJ5TH - MUR-PRIN 2017	Coordinator	246.172,00	http://www.disfeb.unimi.it/ecm/home/ricerca/progetti-finanziati
Ministero Salute - Bando Ricerca Finalizzata Giovani Ricercatori	University of Milan	2016-2022	Human and Animal studies: a novel strategy against Alzheimer synaptic dysfunction	Collaborator	72.942,50	http://www.disfeb.unimi.it/ecm/home/ricerca/progetti-finanziati
MUR-Ministero dell'Università e della Ricerca	University of Milan	2017-2020	Mechanism of pathogenesis in the early stages of the disease of Alzheimer: identification of target pharmacological and biomarkers - 2015N4FKJ4 - MUR-PRIN 2015	Coordinator	87.166,00	http://www.disfeb.unimi.it/ecm/home/ricerca/progetti-finanziati



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-2022-12376110

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
MUR-Ministero dell'Università e della Ricerca	University of Milan	2016-2019	STAD - Synapse-to-nucleus communication in Alzheimer's disease n. GA-643417 - JPco-fuND	Coordinator	215,72	http://www.disfeb.unimi.it/ecm/home/ricerca/progetti-finanziati
European Commission	University of Milan	2015-2019	SyDaD - Synaptic Dysfunction in Alzheimer Disease n. GA-676144 - H2020 - ITN	Collaborator	77.183,96	http://www.disfeb.unimi.it/ecm/home/ricerca/progetti-finanziati

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Rodolico

First Name: Carmelo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Research collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 16/05/1968

Place of Birth: Vibo Valentia

Official H index (Scopus or Web of Science): 34.0

Scopus Author Id:55968831800

ORCID ID:0000-0003-2543-6356

RESEARCH ID:ABK-4243-2022

Contact address

Current organisation name: Università degli studi di Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of CLinical and experimental medicine

Street: Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino" Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Via C., Valeria 1

Postcode / Cedex: 98122

Town: Messina

Phone:+393470851523



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Of Messina	Specialization / Specializzazione	Neurology	1992	1996
University Of Messina	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1986	1992

Personal Statement:

the collaborator will coordinate UNIT4 and contribute with patients for the prospective study with a special focus on amyotrophic lateral sclerosis

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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina	Department of Clinical and Experimental Medicine	Messina	Full Professor of Neurology	2021	2022
University of Messina	Department of Clinical and Experimental Medicine	Messina	Associated Professor of Neurology	2006	2021
Province of Messina	Ethics Committee	Messina	Member, clinical expert	2017	2022
Regional Centre for diagnosis and management of myasthenia gravis	Neuromuscular disorders	Messina	Responsible of the Centre	2012	2022
Policlinico G. Martino	Unit of Neurology and Neuromuscular Diseases	Messina	Director of the Day Hospital	2001	2022
University of Messina	Department of Neurosciences, Psychiatry and Anaesthesiology	Messina	Assistant researcher	2001	2022
University of Messina Hospital	DH neuromuscular disorders	Messina	Director of Day Hospital	2001	2022
University of Messina Hospital (AOU G.Martino)	Neurologic Unit	Messina	Clinical Assistant	1996	2022

Other awards and honors

Authors of more than 130 publications, expert in motor neuron and peripheral disorders- winner of several grants focused on neuromucular diseases

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Telethon-UILDM	University of Messina	2012-2013	Phenotypic and molecular characterization of FSHD families: a systematic approach towards trial readiness	Coordinator	18.000,00	https://www.telethon.it
Telethon-UILDM	University of Messina	2009-2011	The development of the Italian National Registry for FSHD	Coordinator	24.000,00	https://www.telethon.it
Telethon-UILDM	University of Messina	2008-2010	Clinical and laboratory criteria for FSHD diagnosis in view of a national registry of FSHD	Coordinator	24.000,00	https://www.telethon.it
Telethon-UILDM	University of Messina	2007	Clinical and laboratory criteria for FSHD diagnosis in view of a national registry of FSHD	Coordinator	20.000,00	https://www.telethon.it
Telethon-UILDM	University of Messina	2006	Clinical and laboratory criteria for FSHD diagnosis in view of a national registry of FSHD	Coordinator	10.000,00	https://www.telethon.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU



Project Code: PNRR-MAD-2022-12376110

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Telethon-UILDM	University of Messina	2005	Clinical and laboratory criteria for FSHD diagnosis in view of a national registry of FSHD	Coordinator	10.000,00	https://www.telethon.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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: MOROTTI

First Name: ANDREA

Last name at birth:

Gender: M

Title: Research collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 16/11/1985

Place of Birth: SERIATE

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

Scopus Author Id:55751471100

ORCID ID:0000-0002-6558-1155

RESEARCH ID:AAC-5252-2022

Contact address

Current organisation name: Neurology Unit ASST Spedali Civili Brescia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of CLinical and Experimental Sciences

Street: Piazzale Spedali Civili 1

Postcode / Cedex: 25123

Town: BRESCIA

Phone:+393482840618



Phone 2: 03823801

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Of Pavia	Master's Degree / Laurea Magistrale	Neurorehabilitation	2020	2020
University of Brescia	Specialization / Specializzazione	Specialization in Neurology	2011	2016
University of Brescia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and surgery	2004	2010

Personal Statement:

the collaborator will contribute with recruitment of dementia and parkinsonian patients and follow the cerebrovascular disease assessmet

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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Spedali Civili	Neurology Unit	Brescia	Clinical Neurologist	2021	2022
ASST Valcamonica	Neurology Unit	Esine (BS)	Clinica Neurologist	2020	2021
IRCCS Fondazione Mondino	Neurology Unit	Pavia	Clinical Neurologist	2017	2019
Harvard Medical School	Stroke Unit	Boston (USA)	Research Fellow	2015	2017
University of Brescia	Neurology Unit	Brescia	Resident in Neurology	2011	2016

Other awards and honors

NONE

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

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: VOLONGHI

First Name: IRENE

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 02/10/1982

Place of Birth: Brescia

Official H index (Scopus or Web of Science): 19.0

Scopus Author Id:24472430600

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Neurology Unit ASST Spedali Civili Brescia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of CLinical and Experimental Sciences

Street: p.le Spedali Civili 1

Postcode / Cedex: 25123

Town: Brescia

Phone:+393395416833

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia	Specialization / Specializzazione	Neurology	2008	2013
University of Brescia	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2001	2007

Personal Statement:

the collaborator will help the recruitment of ALS and parkinsonism at UNIT1

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Spedali Civili Brescia	Neurology Unit	Brescia, Italy	Neurologist	2013	2022
Clinic Institut Sant'Anna	Neurology	Brescia, Italy	Neurologist	2013	2013
Clinic Institut Città di Brescia	Neurology	Brescia, Italy	Neurologist	2013	2013
Univeristy of Brescia	Neurologic Unit	Brescia, Italy	Resident Neurologist	2008	2013

Other awards and honors

na



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-2022-12376110



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Grant

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

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Cristillo

First Name: Viviana

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 08/01/1989

Place of Birth: Caserta

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

Scopus Author Id:56565484500

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Neurology Unit ASST Spedali CIVili Brescia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of CLinical and Experimental Sciences

Street: Piazz.le Spedali civili 1

Postcode / Cedex: 25123

Town: Brescia

Phone:+393421342955

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia	Specialization / Specializzazione	Neurology	2015	2020
University of Campania Luigi Vanvitelli	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	2009	2014

Personal Statement:



the collaborator will be responsible for the recruitment of ALS in UNIT1

Positions and honors



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Spedali Civili di Brescia	Neurology Unit	Brescia, Italy	Neurologist	2020	2022
University of Brescia	Neurology Unit	Brescia, Italy	Resident Neurologist	2015	2020

Other awards and honors

PriSLA Award - Research Grant for SLA and Neurodegenerative Diseases, University of Milan Bocconi

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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

Last Name: RIZZARDI
First Name: ANDREA

Last name at birth:
Gender: M

Title: Research collaborator
Nationality: ITALIANA
Date of birth: 01/08/1991

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: MONTICHIARI

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

Scopus Author Id:0

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Neurology Unit ASST Spedali CIVili Brescia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of CLinical and Experimental Sciences

Street: Viale Europa 11

Postcode / Cedex: 25123

Town: BRESCIA

Phone:+393388724268

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia	Master's Degree / Laurea Magistrale	SCIENCES AND TECHNIQUES OF PREVENTIVE AND ADAPTED PHYSICAL ACTIVITIES	2018	2020
University of Brescia	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Sport Sciences	2015	2018

Personal Statement:

The collaborator will follow the recruitment at Unit 1

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Brescia	Neurology Department	University of Brescia	PhD student - Innovation in clinical research	2022	2025

Other awards and honors

not applicable



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-2022-12376110



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Grant

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

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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

Last Name: BENINI
First Name: GABRIELE

Last name at birth:

Gender: M

Title: Research collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 27/05/1999

Place of Birth: Desenzano del Garda

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

Scopus Author Id:0

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Neurology Unit ASST Spedali CIVili Brescia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of CLinical and Experimental Sciences

Street: Viale Europa, 11

Postcode / Cedex: 25123

Town: Brescia

Phone:+393313830679

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Brescia	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biomedical Laboratory Techniques	2018	2021

Personal Statement:

The collaborator will support the biosampling at UNIT1

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Spedali Civili di Brescia	Molecola Medicine Institut Angelo Nocivelli	Brescia, Italy	Internship	2021	2021
Spedali Civili di Brescia	Antiblastic Chemotherapy Handling Unit (UMaCA)	Brescia, Italy	Internship	2020	2020
Desenzano Del Garda Hospital	Laboratory of clinical pathology	Desenzano del Garda, BS, Italy	Internship	2019	2020
Spedali Civili di Brescia	Laboratory of chemical and clinical analysis	Brescia, Italy	Internship	2019	2019

Other awards and honors

not applicable



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-2022-12376110



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	none	none	Coordinator	0,00	not alicable

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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

Last Name: Risoleo
First Name: Katia

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 19/09/1986

Place of Birth: Crotone

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

Scopus Author Id:0

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: REGIONAL NEUROGENETIC CENTRE

Street: altro

Postcode / Cedex: 88046

Town: Lamezia Terme

Phone:+393408128408

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University Uninettuno	Master's Degree / Laurea Magistrale	Cognitive processes and technologies	2014	2016
University Uninettuno	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Psychosocial disciplines	2010	2014

Personal Statement:

the collaborator will help in the recruitment of UNIT2



Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASP CZ	Regional Neurogenetic Centre	Lamezia Terme, CZ, Italy	Internship	2021	2022



Other awards and honors

not applicable

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
not applicable	not applicable	not applicable	not applicable	Coordinator	0,00	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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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

Last Name: Ceravolo
First Name: Maurizio

Last name at birth:
Gender: M

Title: Research collaborator
Nationality: Italiana
Date of birth: 27/12/1996

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Catanzaro

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

Scopus Author Id:0 **ORCID ID:** **RESEARCH ID:**0

Contact address

Current organisation name: Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: REGIONAL NEUROGENETIC CENTRE
Street: Altro
Postcode / Cedex: Altro **Town:** Altro
Phone:+393249825478 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catanzaro	Master's Degree / Laurea Magistrale	Clinical and Health Psychology in the Cycle of Life	2019	2022
University of Catanzaro Magna Graecia	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Science and Technique of Cognitive Psychology	2016	2019

Personal Statement:
the cooperators will help in the recruitment at UNIT2

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	2020	2020

Other awards and honors
not applicable

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU



Project Code: PNRR-MAD-2022-12376110

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
none	none	none	none	Coordinator	0,00	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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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

Last Name: RIZZO
First Name: SILVIA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Research collaborator
Nationality: Italiana
Date of birth: 25/08/1997

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Catanzaro

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

Scopus Author Id:0

ORCID ID:0

RESEARCH ID:0

Contact address

Current organisation name: Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: REGIONAL NEUROGENETIC CENTRE

Street: Via Mario Greco, 185

Postcode / Cedex: 88100

Town: Catanzaro

Phone:+393294536242

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Parma	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pharmaceutical Chemistry and Technology	2016	2022

Personal Statement:

the collaborator will help in biosampling and analyses at UNIT2

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Parma	Pharmacology and Toxicology Lab	Parma, Italy	Research Internship	2021	2022

Other awards and honors

not applicable

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



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-2022-12376110

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


Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro



 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

2.17 Expertise Research Collaborators



Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
VOLONGHI IRENE	Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019	Article	423-427	88	2020	10.1002/ana.25783	32418288	137	O
Cristillo Viviana	Age and subtle cognitive impairment are associated with long-term olfactory dysfunction after COVID-19 infection	Article	2778-2780	69	2021	10.1111/jgs.17296	34019707	4	F
Cristillo Viviana	Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study	Article	28-37	223	2021	10.1093/infdis/jiaa609	32986824	41	O
VOLONGHI IRENE	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Encephalitis Is a Cytokine Release Syndrome: Evidences from Cerebrospinal Fluid Analyses	Article	E3019-E3026	73	2021	10.1093/cid/ciaa1933	33395482	31	O
PILOTTO ANDREA	Long-term unsupervised mobility assessment in movement disorders	Review	462-470	19	2020	10.1016/S1474-4422(19)30397-7	32059811	75	O
MOROTTI ANDREA	Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome	Article	1286-1289	79	2020	10.1136/annrheumdis-2020-217712	32732245	84	O
COLAO ROSANNA	Behavioral and psychological effects of coronavirus disease-19 quarantine in patients with dementia	Article	1-15	11	2020	10.3389/fpsyt.2020.578015	33033486	83	O
Rodolico Carmelo	Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: Systematic review	Article	392-395	91	2020	10.1136/jnnp-2019-322606	32098874	22	L
Rodolico Carmelo	MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management	Review	NOT_FO UND	11	2020	10.3389/fneur.2020.00660	32793097	11	F
VOLONGHI IRENE	Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy	Article	e910-e920	95	2020	10.1212/WNL.00000000000009848	32444493	106	O

 <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-2022-12376110		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
PILOTTO ANDREA	Orthostatic hypotension and REM sleep behaviour disorder: Impact on clinical outcomes in ?-synucleinopathies	Review	1257-1263	90	2019	10.1136/jnnp-2019-320846	31142660	37	F
Rodolico Carmelo	Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis	Article	1111-1124	40	2019	10.1007/s10072-019-03746-1	30778878	20	L
Rodolico Carmelo	Cardiac and neuromuscular features of patients with LMNA-related cardiomyopathy	Article	458-463	171	2019	10.7326/M18-2768	31476771	22	O
Cristillo Viviana	Neuroanatomical Correlates of Transcranial Magnetic Stimulation in Presymptomatic Granulin Mutation Carriers	Article	488-497	31	2018	10.1007/s10548-017-0612-9	29256051	19	O
PILOTTO ANDREA	Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts	Article	1025-1034	32	2017	10.1002/mds.27035	28509336	55	F
MOROTTI ANDREA	Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: Clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and meta-analysis of randomised trials	Review	339-345	88	2017	10.1136/jnnp-2016-315346	28214798	68	O
MOROTTI ANDREA	Blood pressure reduction and noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion	Article	548-554	89	2017	10.1212/WNL.00000000000004210	28701501	90	F
COLAO ROSANNA	Role of niemann-pick Type C disease mutations in dementia	Article	1249-1259	55	2017	10.3233/JAD-160214	27792009	19	O
PILOTTO ANDREA	Vascular risk factors and cognition in Parkinson's disease	Article	563-570	51	2016	10.3233/JAD-150610	26890741	33	F
PILOTTO ANDREA	Neurofilament Light Chain in Blood and CSF as Marker of Disease Progression in Mouse Models and in Neurodegenerative Diseases	Article	56-66	91	2016	10.1016/j.neuron.2016.05.018	27292537	181	O
MOROTTI ANDREA	Association between hypodensities detected by computed tomography and hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage	Article	961-968	73	2016	10.1001/jamaneurol.2016.1218	27323314	127	O
Rodolico Carmelo	The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies	Review	71-76	87	2016	10.1212/WNL.0000000000002800	27281536	70	O

 <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-2022-12376110		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
COLAO ROSANNA	Homozygous carriers of APP A713T mutation in an autosomal dominant Alzheimer disease family	Article	2266-2273	84	2015	10.1212/WNL.0000000000001648	25948718	25	O
COLAO ROSANNA	The C9orf72 repeat expansion itself is methylated in ALS and FTLT patients	Article	715-727	129	2015	10.1007/s00401-015-1401-8	25716178	87	O
Cristillo Viviana	Microstructural changes across different clinical milestones of disease in amyotrophic lateral sclerosis	Article	NOT_FO UND	10	2015	10.1371/journal.pone.0119045	25793718	26	O
Cristillo Viviana	TBK1 is associated with ALS and ALS-FTD in Sardinian patients	Article	180.e1-180.e5	43	2015	10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.028	27156075	30	O
DILUCA MONICA MARIA GRAZIA	Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Pharmacological Inhibitors in Cardiovascular Diseases: Complex and Critical Issues	Review	429-444	22	2015	10.1007/s40292-015-0120-5	26403596	48	O
MOROTTI ANDREA	Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection	Article	2032-2037	83	2014	10.1212/WNL.0000000000001030	25355826	28	O
COLAO ROSANNA	Identification of three novel LRRK2 mutations associated with Parkinson's disease in a calabrian population	Article	351-357	38	2014	10.3233/JAD-130689	23963289	3	C
VOLONGHI IRENE	Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: The Italian project on stroke in young adults	Article	1668-1676	129	2014	10.1161/CIRCULATION.AHA.113.005663	24508827	70	O
DILUCA MONICA MARIA GRAZIA	Elongation factor-2 phosphorylation in dendrites and the regulation of dendritic mRNA translation in neurons	Review	35	8	2014	10.3389/fncel.2014.00035	24574971	59	O
VOLONGHI IRENE	Cognitive outcomes after acute coronary syndrome: A population based comparison with transient ischaemic attack and minor stroke	Article	1509-1514	99	2013	10.1136/heartjnl-2013-304207	23872589	35	F
DILUCA MONICA MARIA GRAZIA	Effects of central and peripheral inflammation on hippocampal synaptic plasticity	Article	229-236	52	2013	10.1016/j.nbd.2012.12.009	23295855	124	L
DILUCA MONICA MARIA GRAZIA	Alpha/beta leads to Ca2+ signaling alterations and transcriptional changes in glial cells	Article	511-522	34	2013	10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.005	22673114	59	O
DILUCA MONICA MARIA GRAZIA	Endocytosis of synaptic ADAM10 in neuronal plasticity and Alzheimer's disease	Article	2523-2538	123	2013	10.1172/JCI65401	23676497	76	L



 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	No
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	Yes
5. ANIMALS	
Does your research involve animals?	Yes
6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	No
7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
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

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

10. OTHER ETHICS ISSUES	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No



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

☒

4 - Call-specific questions

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

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Summary description

The precision medicine approach to neurodegenerative disease requires the stratification of patients into well-defined subgroups that might be amenable to stage-specific and risk-specific disease-modifying therapies. The recent development of plasma neurodegenerative markers enable the non-invasive evaluation of neurons, glia, neuroinflammatory pathways and synaptic function in the brain. Still, the use of plasma biomarkers is limited in clinical practice and definitively need to be implemented. The project general objective is to validate the use of plasma markers in real-life setting and assess the cost-effectiveness of this approach in early and prodromal phases of different neurodegenerative conditions.

Background / State of the art

The diagnosis of neurodegenerative diseases relies on the combination between clinical assessment, cerebrospinal fluid (CSF) and imaging analyses, with a high cost and time burden for the healthcare system. The recent identification of peripheral markers of neurodegeneration represents a very promising new strategy for assessing in vivo the disease state and progression of dementia, parkinsonism and other rarer neurodegenerative conditions. In particular, neurofilament light chain (NfL), a neuronal cytoskeletal protein, is one of the most promising candidate, since it has been recently proposed as marker of neuronal damage in different neurological disorders including dementia, parkinsonism and other rarer neurological diseases. Furthermore, other plasma biomarkers have been developed for differential diagnosis to evaluate the amount of protein aggregation within different proteinopathies (p-tau and alpha-synuclein) or to address neuroinflammatory alterations/glia activation (GFAP, YKL-40) and synaptic function (SNAP-25, neurogranin, CAP2). Several studies demonstrated a good correlation between CSF and plasma biomarkers in early and prodromal phases of neurodegeneration, further supporting their application as diagnostic and prognostic tools. Despite the recent advances in the field, the use of plasma biomarkers is still limited in clinical practice and definitively need to be verified in multicenter studies.

Description and distribution of activities of each operating unit



The precision medicine approach requires a stratification of patients into well-defined pathology based subgroups to be amenable to stage-specific and risk-specific disease-modifying therapies. In neurodegenerative conditions, this approach has been limited to small cohorts of patients in research setting. The development of plasma biomarkers able to quantify in the periphery neuronal, glial, synaptic and neuroinflammatory brain alterations now enable the profiling opened new scenarios for quantifying for both research and clinical settings. Several studies recently highlighted the relevance of plasma biomarkers for diagnosis and differential diagnosis in dementia, parkinsonism and neurodegenerative conditions. Furthermore, different markers have been associated with worse clinical progression at early stages and even prodromal stages of the disease.

The project will address the validity and applicability of plasma biomarkers in a real-life scenario in order to evaluate the clinical performance and cost-effectiveness of this innovative methods. To this, we develop a consortium with deep expertise of development and application of biomarkers in different neurodegenerative conditions, encompassing dementia, parkinsonism and motor neuron disease.

The three general aims of the study will be evaluated in three different work packages (WP).

The main objective of the project are:

- evaluate the construct validity of plasma neuronal, glial, synaptic and neuroinflammatory biomarkers evaluating them in human cerebrospinal fluid of patients with confirmed neurodegenerative diagnosis and different neurodegenerative animal models (WP1)
- address the accuracy and cost-effectiveness of plasma biomarkers in a multi-center prospective validation real-life study including dementia, parkinsonism and motor neuron disease patients (WP2)
- evaluate plasma biomarkers in prodromal neurodegenerative stages, evaluating them as screening tool compared to extensive clinical and imaging assessment in multi-center cohort of subjects at risk for neurodegeneration. (WP3)

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

UNIT1 will coordinate the project and contribute to WP1, WP2 and WP3 with biosampling of patients with different neurodegenerative conditions. UNIT1 will also coordinate the plasma markers assessment given the expertise and availability of the technique in the center.

UNIT2 , a tertiary center for neurodegenerative condition located in South of Italy, will contribute to WP2 and WP3 with patients with neurodegenerative conditions in early and prodromal stages. The Project funding will contribute to the implementation of innovative methodology for plasma biomarkers assessment at UNIT2.

UNIT3 is leader since decades for the development of innovative markers of neurodegenerative conditions using different animal models. The UNIT will thus contribute to WP1 addressing the construct validity of innovative markers in animal model of the disease, with a special focus on new synaptic dysfunction markers.

UNIT4 is a tertiary center for neurodegenerative conditions located in South of Italy with a special expertise on motor neuron disorders. The UNIT will thus contribute to WP2 and WP3 evaluating patients and subjects at risk of neurodegenerative disease.

The study will thus implement the use of innovative plasma methodology for neurodegenerative markers and will build up a strong link between preclinical animal model, human sampling and neurodegenerative networks located in North and South of Italy

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Evaluate the construct validity and accuracy of plasma biomarkers in human and animal models



In WP1, the study will evaluate the relationship and clinical accuracy of plasma biomarkers compared to cerebrospinal fluid and imaging analyses in well-defined cohort of patients with neurodegenerative conditions. The WP will also evaluate innovative markers in different animal model of neurodegenerative diseases, with a special focus on synaptic dysfunction. The WP is divided into three different tasks:

TASK 1.1 Evaluate Plasma biomarkers accuracy compared to Cerebrospinal fluid markers in neurodegenerative conditions.(UNIT1, UNIT2, UNIT4)

Neurofibrillary light chain (NfL), p-tau181, amyloid1-42 and 1-40, alpha-synuclein, GFAP, SNAP-25, and NPTX2 will be tested using Single Molecule Array (Simoa, Quanterix Billerica), Luminex or high-sensitivity ELISA (CAP2) in subjects with available cerebrospinal fluid samples to test the correlations between peripheral and CNS markers. In order to evaluate the correlation of neuronal, glial synaptic and neuroinflammatory markers in CSF and plasma, patients with defined diagnosis and available biosampling will be tested in this WP. The assessment will include 200 subjects with available CSF and plasma from biobanking of UNIT1, UNIT2 and UNIT4. The samples will include dementia, parkinsonism and motor neuron disorders and controls with available amyloid, tau and p-tau classification and will be centralized to UNIT1 for assessment. The correlation between biomarkers in CSF and plasma will be addressed separately for different diagnostic category. The clinical accuracy of single and multiple diagnostic biomarkers in CSF and plasma will be contrasted adjusting for the effect of confounders.

Task 1.2 Evaluate Plasma biomarkers correlation with structural dysfunction and severity measures across neurodegenerative conditions (UNIT1, UNIT2, UNIT4)

The work package will address the validity of plasma biomarkers associated with severity of disease using imaging already

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

available. The correlation between the most promising neuronal damage (NfL), glial (GFAP) and synaptic dysfunction markers (SNAP-25, NPTX2, CAP2), cognitive assessment and brain atrophy patterns will be addressed in patients with cognitive dysfunction and available structural imaging (n=100). In parkinsonian patients, the correlation between the markers, severity of parkinsonian features and dopaminergic imaging will be evaluated in subjects with complete available assessment (n=70). In motor neuron disease, the correlation between markers, severity of the disease and tractography will be tested in subset of patients (n=30)

Task 1.3 Evaluate innovative biomarkers in animal models of neurodegeneration (UNIT3)

Neuronal and glial markers will be tested by UNIT3 in animal model of Alzheimer and Parkinson disease ((APP/PS1 and (alpha-syn-PFF, respectively). Specifically, the levels of neuronal, glial and synaptic biomarkers will be assessed within the brain, CSF and serum at different stages of the disease, i.e. before plaques deposition and at spatial memory impairment onsets (for AD) and before the neuronal death and motor impairment (in PD model). In addition to that, promising synaptic markers, namely SNAP-25, NPTX-2 and CAP2 will be tested in different phases of the disease-model and the correlation with the amount of synaptic failure, neuronal death and glial activation will be tested separately for AD and PD model. These results will be important to validate the synaptic failure profile in different neurodegenerative condition models and to provide a tool to track disease progression in prodromal phases of the disease.

Specific aim 2

Validate the use of plasma biomarkers for diagnostic and prognostic purposes in real-life scenarios

In this work package (WP) the project will evaluate the applicability of plasma biomarkers assessment for an early diagnosis and patient profile to predict short term progression in neurodegenerative disorders.

The WP is divided into five different tasks:

Task 2.1 Recruitment, inclusion and exclusion criteria (UNIT1, UNIT2, UNIT4)

The clinical Unit 1, UNIT2 and UNIT4 will consecutively enroll patients with cognitive deficits, parkinsonism or motor deficits suspected for neurodegenerative disease. The following exclusion criteria will be applied. 1) cognitive deficit, parkinsonism and motor deficits secondary to brain alterations showed by CT imaging (2) known medical conditions potentially associated with neurological diseases (3) recent acute fever/inflammation or trauma (listed as possible confounders for plasma biomarkers).



Task 2.2 Standard clinical assessment and diagnostic algorithm application (UNIT1, UNIT2, UNIT4)

The clinical units will apply a standard assessment including a full neurological evaluation, standardized motor, cognitive and behavioral assessment and blood screening. Brain MRI will be applied to all subjects and evaluated using semi-quantitative scales for the assessment of cerebral atrophy and small vessel disease burden. The specific diagnostic assessment for dementia, parkinsonism and motor neuron disease will follow the guidelines for the application of current clinical criteria for neurodegenerative disease diagnosis. A total number of 300 subjects with suspected neurodegenerative diseases will be recruited within the three different sites (including at least 150 subjects with cognitive changes, 100 with parkinsonism and 50 with suspected ALS).

The costs of the assessment performed according to standard usual care will be included as target for a single-subject cost calculation.

Task 2.3 Biological sample collection and assessment of baseline peripheral markers of neurodegeneration, axonal damage and glial activation (UNIT1, UNIT2, UNIT4)

At the time of clinical assessment, approximately 10 mL venous blood will be collected;

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

plasma biosamples will be analyzed in UNIT 1 and UNIT2 (for both UNIT2 and UNIT4 located in South of Italy) according to methodology explained in task 1.1. Outliers with mean values higher than three standard deviation from the mean of the group will be re-assessed in order to exclude pre-analytical bias.

TASK 2.4 Evaluate the diagnostic accuracy and cost-effective model of genetic testing for screening and profiling subjects at risk for neurodegeneration (UNIT1, UNIT2)

Each single plasma biomarker and the combination of different markers will be evaluated as possible diagnostic marker in order to provide the best model able to reach a fair diagnostic accuracy with lowest number of markers proposed. The different models will be challenged for cost-effectiveness against the current standard of care using multivariate performance analyses with different degree of accuracy (or clinical assessment adopted)

TASK 2.5 Evaluate baseline plasma profile as predictor of progression in longitudinal short-term analyses (UNIT1, UNIT2, UNIT4)

The cohort of subjects with different neurodegenerative conditions will be followed up at 6 and 12 months using the clinical standard assessment described in task 2.1. The ability of single markers or combination of markers to predict short-term progression of cognitive and/or motor changes will be evaluated adjusting for the effect of age, sex and baseline disease severity. Different models will be separately implemented for dementia, parkinsonism and motor neuron disease according to known clinical predictors of progression. A cost-effectiveness of predictive model based on biomarkers vs clinical standards will be additionally explored.

Specific aim 3

Validate the plasma biomarkers as screening tool for prodromal phases of neurodegeneration

In this WP, plasma biomarkers will be applied to subjects at higher risk of neurodegeneration to assess their diagnostic accuracy and cost-effectiveness as screening tool for neurodegenerative disorders.

The WP is divided into five different tasks:



Task 3.1 Recruitment, inclusion and exclusion criteria (UNIT1, UNIT2, UNIT4)

The project will apply an enriched-risk cohort design, which has been consistently used in clinical research in order to increase the pretest likelihood probability to conversion to neurodegenerative conditions and reducing the sample size needed for validating prospective biomarkers. For this reason, 150 subjects will be selected using one of the following criteria: a) positive family history for neurodegenerative disease b) hyposmia c) subjective cognitive complaints d) REM sleep behavioral disorders.

Task 3.2 Prodromal neurodegeneration risk calculation (UNIT1, UNIT2, UNIT4)

Each subject will undergo a standardized cognitive, behavioral screening and neurological evaluation including the assessment of mobility in order to calculate a prodromal pre-test probability to convert to either dementia or parkinsonism. General comorbidities and specific vascular factors including hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking history, cerebrovascular and cardiovascular disease will be evaluated using the Cumulative Illness rating scale (CIRS). The general mobility will be assessed using the short physical performance battery (SPPB); olfactory dysfunction will be assessed using the Sniffing ζ s Sticks and non-motor symptoms will be assessed using the Unified multiple system atrophy scale (UMSAR). The above mentioned assessment will enable the calculation of a single-subject likelihood ratio of risk of developing parkinsonism or dementia based on previously published dementia score conversion and current PD prodromal criteria.

Task 3.3 Biological sample collection and assessment of plasma markers in prodromal disease stages (UNIT1, UNIT2, UNIT4)

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

At the time of clinical assessment, approximately 10 mL venous blood will be collected in glass tubes from each subject; the samples will be centralized to UNIT1 and UNIT2 (for both UNIT2 and UNIT4) for the assessment of plasma profile according to Task 2.3

Task 3.4 Plasma profile, prodromal risk calculation and second level neurodegenerative screening (UNIT1, UNIT2, UNIT4)
The correlation between single or combined markers of neurodegeneration with likelihood ratio of conversion to dementia or PD will be evaluated at single subjects level. Subjects with abnormal plasma biomarkers level (defined in task 1.1 and 1.2) will be asked to participate a second level of screening including blood screening, brain magnetic imaging and diagnostic algorithm (according to task 2.2). The final diagnosis collected and diagnostic accuracy of biomarkers and their cost-effectiveness will be collected for this specific high-risk population.

Task 3.5 Prospective validation of plasma profile in prodromal phases of neurodegeneration. (UNIT1, UNIT2, UNIT4)
The subjects will be followed-up at 6 and 12 months with the same baseline assessment. The ability of baseline plasma biomarkers to predict the conversion to neurodegenerative disease will be tested in the cohort and separately evaluated in subject clinically stratified in high and low risk of neurodegeneration. In addition to this, a separate economic and diagnostic/clinical models for each marker alone or in combination with neurophysiology in comparison with clinical standard analyses (i.e imaging or complete assessment) will be implemented.

Experimental design aim 1

Task 1.1 The plasma and CSF innovative biomarkers will be tested in 200 subjects with available clinical data using Single Molecule Array (Simoa, Quanterix), Illumina testing or commercial ELISA according to the specific markers. Partial correlation analyses for different category adjusted for the effect of age, sex and comorbidities will be applied in order to evaluate the consistence between cerebrospinal fluid and plasma values of biomarkers.



Task 1.2 The correlation with Neuroimaging will be implemented by using both visual rating scales evaluating brain atrophy in different regions, namely temporal lobe, frontal lobe, occipital and parietal lobes. In addition to that, a voxel-wise techniques for structural imaging in cognitive deficits. In parkinsonian syndromes, a region-of interest analyses of nigrostriatal vs extranigrostriatal correlations and dopaminergic imaging will be implemented using Voxel-wise analyses.

Task 1.3 Neuronal and glial markers will be tested by UNIT3 in mouse models of AD (APP/PS1 mice) and PD (bilateral injection of asyn-oligomers and asyn-PFF in dorsal striatum of 3 months old C57BL/6J mice). Specifically, the levels of neuronal and glial biomarkers will be assessed in different brain areas, CSF and serum at different stages of the disease, i.e. before plaques deposition and at spatial memory impairment onsets (for AD model at 4 and 6 months of age) and at early stages of synaptic loss, dopaminergic neuronal death and motor impairment (for PD models, 12 and 18 weeks after asyn injection). In addition, promising synaptic markers, i.e. SNAP-25, NPTX-2 and CAP2 will be tested in different phases of the disease-model and the correlation with the amount of synaptic loss, neuronal death and glial activation will be tested separately for AD and PD models. These results will be important to validate the synaptic failure profile in different neurodegenerative condition models and to provide a tool to track disease progression in prodromal phases of the disease.

Experimental design aim 2

Task 2.1 Recruitment, inclusion and exclusion criteria

The UNIT1 will coordinate the creation of a centralized digital dataset for collecting clinical, imaging and biomarkers data-the recruitment will follow the daily clinical routine for the diagnosis of neurodegenerative diseases at UNIT1, UNIT2 and

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

UNIT4. All the patients with clinical suspicion of parkinsonism, cognitive deficits and motor neuron diseases will be included for first screening following the exclusion criteria listed in the previous session (i.e. 1) brain alterations showed by CT imaging (2) known medical conditions potentially associated with neurological diseases (3) recent acute fever/inflammation or trauma (listed as possible confounders for plasma biomarkers). In order to limit the selection bias- consecutive patients (including referral patients) will be included in this phase.

Task 2.2 Standard clinical assessment and diagnostic algorithm application

The standard diagnostic algorithm indicated in the current guidelines for neurodegenerative conditions will be applied (specifically for parkinsonism, cognitive deficits and motor neuron disease). Each subject will thus undergo blood screening including folate, vitamin, total blood count, kidney and liver function, thyroid function. In all patients, MRI imaging will be applied as diagnostic purposes. Semi-quantitative scales for the assessment of cerebral atrophy and small vessel disease burden will be implemented. Imaging tools will be used to exclude secondary causes- rare conditions (including cerebrovascular diseases, basal ganglia calcifications and focal atrophy for the definition of Alzheimer, frontotemporal dementia, Lewy pathology) as performed in the normal routine. The clinicians will thus apply cerebrospinal fluid analyses or advanced imaging for a second-level diagnosis of subtype of cognitive deficits. For parkinsonian syndrome, the application of dopaminergic imaging will be included for second level diagnostic confirmation.

The costs of the assessment performed according to standard care will be calculated in different centers in order to evaluate this as target for a single-subject cost calculation.

Task 2.3 Biological sample collection and assessment of baseline peripheral markers of neurodegeneration, axonal damage and glial activation

At the time of clinical assessment, approximately 10 mL venous blood will be collected; plasma biosamples will be analyzed in UNIT 1 and UNIT2 (for both UNIT2 and UNIT4 located in South of Italy) according to methodology explained in task 1.1 and detailed provided by previous session. The study will support the evaluation of plasma biomarkers in South of Italy.

TASK 2.4 Evaluate the diagnostic accuracy of plasma biomarkers compared to standard diagnostic tools (UNIT1, UNIT2)



Each single plasma biomarker and the combination of different markers will be evaluated as possible diagnostic tool and compared to single and multiple diagnostic modality (clinical alone; clinical plus imaging; clinical plus imaging plus CSF). A statistical model implementation will be applied in order to define the combination of biomarkers suitable of use as diagnostic screening in neurodegenerative conditions (separately for cognitive deficits, parkinsonism and motor neuron disease) (see statistical methods for detailed description).

TASK 2.5 Evaluate bThe cohort of subjects with different neurodegenerative conditions will be followed up at 6 and 12 months using the clinical standard assessment described in task 2.1- Specifically, progression in cognitive task, motor performance and general loss of abilities. A cost-effectiveness of predictive model based on biomarkers vs clinical standards (i.e. subtypes of malignant vs benign disease based on current literature will be additionally explored).

Experimental design aim 3

Task 3.1 Recruitment, inclusion and exclusion criteria

An Enriched cohort design will be applied in this WP in order to increase the probability of participation of subjects who are indeed in the prodromal phases of neurodegeneration. To this, the selection will include subjects with risk factors or prodromal markers of neurodegeneration. The criteria are already listed in the previous session (briefly) positive family history for neurodegenerative disease b) hyposmia c) subjective cognitive complaints d) REM sleep behavioral disorders) In addition to them, a careful selection of subjects will be performed according to the following exclusion criteria: major psychiatric disorders, recent acute fever/inflammation, antibiotics or anti-inflammatory drugs during the last 3 months (

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

known to be associated with changes within inflammatory markers).

Task 3.2 Prodromal neurodegeneration risk calculation

Each subject will undergo a standardized cognitive, behavioral screening and neurological evaluation including the assessment of mobility in order to calculate a prodromal pre-test probability to convert to either dementia or parkinsonism. Subjects will be further classified as high-risk and low-risk according to the application of MDS prodromal research update criteria. The peripheral markers of neurodegeneration will be contrasted between subjects at high and low risk of developing an alpha-synucleinopathy and separately for each prodromal features according to the recent approach suggested by Heinzel and co-authors Heinzel et al. 2020. The CIRS score has demonstrated to be an accurate and valid assessment of the health state and physical diseases of the aged and has extensive relevance in the field of neurodegenerative research when all sources of medical information are carefully chosen and taken into account. The general mobility will be assessed using the short physical performance battery (SPPB). The SPPB is a battery of physical performance tests designed to evaluate the mobility and function of the lower extremities in elderly people. ADL reductions, falls and mortality risk have all been independently predicted by the SPPB, which has been shown to have strong psychometric qualities. It has been the main outcome in several sizable clinical trials to study motor decline progression during neurodegeneration. Olfactory dysfunction will be assessed using the Sniffin' Sticks and non-motor symptoms will be assessed using the Unified multiple system atrophy scale (UMSAR). The above mentioned assessment will enable the calculation of a single-subject likelihood ratio of risk of developing parkinsonism or dementia based on previously published dementia score conversion and current PD prodromal criteria.

Task 3.3 Biological sample collection and assessment of plasma markers in prodromal disease stages (UNIT1, UNIT2, UNIT4) see previous session

Task 3.4 Plasma profile, prodromal risk calculation and second level neurodegenerative screening (UNIT1, UNIT2, UNIT4) Subjects with abnormal plasma biomarkers level (defined in task 1.1 and 1.2) will be asked to participate a second level of screening including blood screening, brain magnetic imaging and diagnostic algorithm (according to task 2.2). The cost and final diagnosis provided will be the target of diagnostic accuracy and cost-effectiveness analyses (see statistical methods for details).



Task 3.5 Prospective validation of plasma profile in prodromal phases of neurodegeneration. (UNIT1, UNIT2, UNIT4) The subjects will be followed-up at 6 and 12 months with the same baseline assessment including cognitive, motor and functional evaluation. A linear regression model evaluating motor, cognitive and functional changes will be implemented for single and multiple markers. for level one (clinical) and level two screening (clinical plus imaging) see statistical methods for details)

Picture to support preliminary data

Figure1_PRIN_Pantoni.jpg

Hypothesis and significance

Despite the rapid development of peripheral markers of neurodegeneration and glial activation, their use in clinical practice as diagnostic and prognostic tool is still limited. The identification of stable and adequate markers for the early detection of subjects in prodromal or early stages of neurodegeneration is a great challenge for the research community. The present study will challenge the hypothesis that the application of plasma biomarkers can both improve the diagnostic accuracy of different neurodegenerative conditions and decrease the costs of diagnostic and prognostic assessment for the health-care systems in the early phases of the disease. Moreover, the project will provide new evidences for the use of plasma biomarkers in the prodromal phases of disease by evaluating them in healthy subjects with an increased risk of developing neurodegenerative conditions. The preliminary data of our and several international research groups definitively support the

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

use of peripheral markers in neurodegenerative conditions and give an important rationale for a wider application of them in clinical practice (Figure 1 showed preliminary data evaluating the correlation between plasma and cerebrospinal fluid markers in AD patients).

The main limitation for the use of plasma biomarkers as diagnostic and prognostic tools in neurology is the limited number of diagnostic platforms available in Italy, the limited expertise of laboratories and the lack of well-designed studies evaluating their applicability in real life scenarios. The project will address both the diagnostic performance and the cost-effectiveness of the methods compared to standard approaches based on the combination of highly demanding and costly multi-modal imaging and CSF analyses. This is a pivotal step for evaluating the real benefit of non-invasive evaluation at single-subject but also at a social and health-system levels. The costs of neurodegenerative disorders are expected to increase due to ageing of the population. Furthermore, the development of disease-modifying treatment in prodromal and early stages need a rapid change of diagnostic processes to reach a prompt diagnosis and to provide the best tailored treatment to different patients and neurodegenerative conditions.

The present project will thus provide important and solid evidences for both clinicians and healthcare systems for the applicability of plasma biomarkers in real-world, which will have important consequences for a proper planning of screening and diagnostic process of neurodegenerative conditions.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Methods of data collection

Clinical assessment and centralized data collection.

UNIT1 will coordinate the development of centralized digital dataset for providing a standard digital platform for sharing clinical information and biomarkers results.

CSF sampling

At enrollment, 3 milliliters of CSF from each participant were collected. Lumbar puncture will be performed in fasting condition according to the standardized protocol of the outpatient clinic, from 09:00 to 11:00 in the morning, after clinical informed written consent was obtained. CSF will be collected in sterile polypropylene tubes and gently mixed to avoid gradient effects. CSF will be centrifugated and firstly processed for standard biochemical analyses, whereas two milliliters of CSF were stored in cryotubes at -80°C before biomarkers testing.



CSF analyses

CSF concentrations will be measured in duplicate by an ELISA test (Innotest tau antigen kit and Innotest Phospho-tau 181). The proposed cut-off values based on extensive preliminary data of UNIT1 biobanking are $\text{A}\beta_{42} < 650 \text{ ng/L}$, $\text{p-tau} > 60 \text{ pg/mL}$, $\text{t-tau} > 400 \text{ pg/mL}$ and $\text{p-tau/ A}\beta_{42} \text{ ratio} > 0.9$ (Pilotto et al. 2022). In the study, patients were classified according to clinical diagnosis, $\text{CSF A}\beta_{42} < 650 \text{ pg/mL}$ and $\text{p-tau/ A}\beta_{42} \text{ ratio} > 0.9$ in Alzheimer's disease (Pilotto et al. 2022). Standard cut-off values for AD will be cross-validated across centers using 50 healthy retrospective controls per center without any neurodegenerative conditions and available AD markers.

Plasma sampling

Approximately 10mL venous blood will be collected in plastic tubes containing sodium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Blood samples will be centrifuged at $2000 \times g$ at 4°C for 8min; plasma supernatant was collected, divided into aliquots, and frozen at -80°C until further use.

Plasma analyses will include Neurofibrillary light chain (NfL), p-tau181, amyloid1-42 and 1-40, alpha-synuclein, GFAP, SNAP-25, CAP2 and NPTX2. The different markers will be assessed using Single Molecule Array (Simoa, Quanterix Billerica), Luminex or high-sensitivity ELISA in triple testing for increasing the value of the results and explore the stability of two vs three sampling and testing for reducing costs for clinical practice application.

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

ANIMAL MODEL

Neuronal and glial markers will be tested by UNIT3 in mouse models of AD (APP/PS1 mice) and PD (bilateral injection of asyn-oligomers and asyn-PFF in dorsal striatum of 3 months old C57BL/6J mice). The levels of NfL, GFAP and other neuropathology based biomarkers neuronal and glial biomarkers will be assessed in CSF, plasma and different brain areas in vivo at different disease stages. The mouse models will be thus implemented to select prodromal phases, i.e. before plaques deposition and at spatial memory impairment onsets (for AD model at 4 and 6 months of age) and at early stages of synaptic loss, dopaminergic neuronal death and motor impairment (for PD models, 12 and 18 weeks after asyn injection). Synaptic markers, i.e. SNAP-25, NPTX-2 and CAP2 will be tested in different phases of the disease-model and the correlation with the amount of synaptic loss, neuronal death and glial activation will be tested separately for AD and PD models in vivo using semiquantitative analyses on high-resolution microscopy.

Statistic plan

The statistical plan will separately evaluate WP1 clinical validation, the animal model, WP2 and WP3 by statistical collaborators at UNIT1.

WP1 clinical validation aim is to address the correlation between plasma biomarkers and a) CSF biomarkers and b) measures of severity. To this aim, we calculated a sample size based on recent published data and CSF/Plasma findings (Pilotto et al. 2022). A sample size of 35 patients will allow the evaluation of differences in partial correlation analyses between co-linearity of single markers with a 95% power and alpha-level of 0.05 for single diagnostic entities. The same approach will thus enable a fair evaluation of CSF/plasma assessment and imaging /severity correlations.

Animal model statistical approach will address the correlation between plasma/CSF markers and neuropathology alterations- the use of multi-slices and area with neuropathology confirmation will allow the total number of animal used. The WP2 will evaluate the plasma diagnostic accuracy in a large cohort of neurodegenerative diseases. A specific sample size calculation is not possible at the present time because of the new approach and the absence of preliminary data on all plasma biomarkers proposed in real-life setting (several data are presenting research context only). A preliminary calculation of sample size for the comparison between patients with and without neurodegenerative conditions was performed based on preliminary data on plasma NfL levels. For this single biomarker, a sample size of 52 subjects reaches a 95% of power for detecting a two-tail distribution difference of 30% in mean value (between subjects with and without neurodegenerative conditions). The calculated sample of 300 subjects in total would thus allow the evaluation of different and combined biomarkers interaction with a fair statistical power for both dichotomic and linear variables for (99% power with 0.05 alpha error probability considering 30 predictors with effect size of 0.05). The sample size will also enable a separate evaluation of the same performances in different diagnostic category (sample size of 50 subjects has a 95% power with 0.05 alpha error probability considering 20 predictors with effect size of 0.05).



WP3 will finally evaluate the validity of plasma biomarkers as screening tool for neurodegeneration. The sample size of 150 subjects- based on preliminary data in high-enriched cohort will allow the identification of 30 to 50 subjects at risk of neurodegeneration. The sample size calculation has been performed using previous NfL data in prodromal neurodegenerative diseases. 35 subjects will reach a 90% of power for detecting a two-tail distribution difference of 30% in mean value (between subjects with and without prodromal neurodegenerative conditions) using a contrast group of 100 normal subjects.

Separate sex analyses will be performed in order to identify sex specific patterns of correlations and mechanisms- as sex has been pointed as a very important driver of differences in neurodegenerative patterns.

Statistical analysis

WP1

The global calculation of correlations will be performed in the whole group of neurodegenerative diseases using partial

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

correlation analyses adjusted for effect of age, sex, comorbidities as confounders. Voxel-wise analyses will be implemented for imaging in subgroup of patients with structural and functional imaging available.

WP2

The different distribution between biomarkers will be evaluated in logistic regression analyses adjusting for the effect of age, sex and comorbidities. The discriminative power in predicting single diagnostic category will be separately evaluated for CSF and single biomarkers using an overall accuracy analysis using the area under the curve (AUC) of a receiver operating characteristic curve (ROC). Logistic regression analyses and discriminant analyses will be implemented to evaluate the cost-effectiveness of single vs multi biomarkers application in comparison with diagnostic standard analyses. The prognostic value of single biomarkers will be evaluated at follow-up considering a mixed linear regression models including different changes in global cognition, mobility and loss of functional abilities.

WP3

The different distribution between biomarkers in subjects at low and high risk of neurodegeneration will be evaluated in logistic regression analyses adjusting for the effect of age, sex and comorbidities. Partial regression analyses will evaluate the correlation between prodromal risk scores and single/multi markers in subjects at risk for neurodegeneration. Logistic regression analyses and discriminant analyses will be implemented to evaluate the cost-effectiveness of single vs multi biomarkers application in comparison with the complete diagnostic standard analyses as screening. The prognostic value of single biomarkers will be evaluated at follow-up considering a mixed linear regression models including different changes in global cognition, mobility and loss of functional abilities. Statistical modeling will be implemented for different scenarios of low-cost screening (with high sensitivity) and high-cost screening (high sensitivity, including imaging).

Timing of analysis data

The project duration is 24 months.

WP1 will evaluate the construct validity of plasma biomarkers in human and animal model from month1 to M15. Specifically, Task1.1 and1.2 in human will challenge the diagnostic accuracy of plasma biomarkers vin comparison with CSF biomarkers (M1-12) and the correlation with structural imaging and severity across neurodegenerative conditions (M1-12).

The task 1.3 will evaluate the markers in two different animal models of Alzheimer and Parkinson disease to challenge the construct validity of biomarkers at different disease stages. The task will need 15 months for the preparation of animal models and biomarker assessment (M1-15)

WP2 will validate the diagnostic and prognostic value of plasma biomarkers for diagnostic purposes (M1-M24)

The task 2.1 will include the recruitment of patients from M1 to M9. The clinical assessment, diagnostic algorithm application and biological analyses of Task 2.2 and task 2.3 will start from M1 and close at M11.



Task 2.4 will evaluate the diagnostic accuracy and cost effectiveness of plasma biomarkers for diagnostic purposes from M7 to M16

The task 2.5 will follow-up the patients for evaluating the short-term prognostic value of baseline biomarkers and will thus start from M12 and close at M24.

WP3 will validate the plasma biomarkers profiling as screening for prodromal neurodegenerative phases (M1-24)

The task 3.1 will include the recruitment of subjects at risk for neurodegeneration from M1 to M15. The task 3.2 and 3.3 will include the prodromal neurodegenerative risk calculation, biological plasma collection and analyses- both tasks will start at M2 and close at M17.

The task 3.4 will evaluate the correlations between plasma biomarkers, prodromal risk profile and the second level

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

neurodegenerative screening and will thus start from M7 and close at M20.

The task 3.5 will evaluate the short-term prediction of plasma profiling in prodromal phases of neurodegeneration & the task will start at M13 and close at M24

5.6 Expected outcomes

The project will validate in different context and clinical scenarios and setting the application of new plasma biomarkers in neurodegenerative conditions.

The first WP will further address the construct validity of plasma biomarkers in humans and animal models. The correlation between plasma and CSF analyses will be tested for different markers, patients and scenarios- preliminary data indicate a fair correlation in research setting that should be validate in less controlled cohort- a special interest will be the evaluation of comorbidities and confounders to understand the applicability in clinical scenarios and the implementation of validated cut-offs. The animal model will provide the evidences of correlation between biomarkers and neuropathology measures of amyloid, tau and alpha-synuclein pathology- this is a pivotal step for understanding the meaning of plasma biomarkers in different diseases and at different stages of neurodegeneration (prodromal, early and late stages)

The clinical validation of WP will provide extensive information for the diagnostic value of single and multiple biomarkers for the diagnosis and prognosis of neurodegenerative patients. The validation will test the applicability of plasma biomarkers in comparison to standard diagnostic and prognostic tools based on current guideline for neurodegeneration. This issue is of great importance and has never been widely tested in clinical scenarios- The cost-effectiveness calculation will also provide important insights for the application of the plasma biomarkers in clinical setting & the project will test different models with limited and extensive use of biomarkers in order to find a sustainable way of application of these new techniques in the healthcare organization.

In the last WP the use of biomarkers will be challenged in subjects at different degree of risk of neurodegeneration- this is of highly importance to identify the single marker r combination of markers suitable of implementation as routine screening in subjects at risk. This has dramatic impact for a prompt diagnosis and care/management of subjects at high risk of conversion to neurodegenerative conditions.



5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

The project will constantly evaluate possible challenges in recruitment or experiment application and biomarkers assessment- with monthly meeting between units. The main challenge of recruitment has been reduced by a fair calculation of sample size based on number provided by clinical partners. The three centers have full access to several neurodegenerative conditions and are central hubs of networks in north and south of Italy that could be further implemented by implementation with local networks (already present) for. Referral of patients.

A possible risk is the presence of important confounders in humans and animal that does not allow a proper application of plasma biomarkers in the general cohort. To this. Preliminary analyses on confounders have been planned at the beginning of the project in WP1 and will thus be of highly importance for WP2 and WP3 in order to include/exclude patients that might represent false negative or positive for innovative biomarker testing.

The animal experiments are based on available literature in the field and the feasibility has been tested for numbers and experiment based on previous publication and lab activities of UNIT3. The validation using neuropathology data will increase the value of the experiments reducing the numbers needed for alternative approaches such as behavior/motor testing.

The recruitment of subjects at risk for neurodegeneration will use general announcement for people interested in

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

participating to research for neurodegenerative disease. The close relationship between the different Units and stakeholders/patients and caregivers organization could help in improving the recruitment.

Separate sex analyses will be performed in order to identify sex specific patterns of correlations and mechanisms- as sex has been pointed as a very important driver of differences in neurodegenerative patterns and might cause problems in generalisation of findings if not considered.

5.8 Significance and Innovation

The study will challenge the hypothesis of a wider application of plasma biomarkers in daily routine setting in different scenarios - The study is highly innovative, as it will combine animal models and clinical data to further support the use of innovative biomarkers with solid construct validity in different neurodegenerative diseases. The multi-center validation with the inclusion of two clinical centers in South of Italy will test the feasibility of clinical application of plasma biomarkers in different context and with different resources available. The innovation of the project is also highlighted by the evaluation of costs and real applicability of markers for diagnostic and prognostic purposes compared to routine standards. In addition, the study will also challenge the use of plasma biomarkers as screening tools for the prodromal phases of neurodegeneration. This has a dramatic impact for a prompt detection of patients at risk for implementing their management in the future.

5.9 Bibliography

Ashton NJ et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light Nat Commun. 2021;12:3400.

DeWolf F et al. Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid- β levels and risk of dementia; a population-based cohort study Brain 2020; 143:1220-1232

Heinzel et al. Gut Microbiome Signatures of Risk and Prodromal Markers of Parkinson Disease Ann Neurol . 2020 Aug;88(2):320-331.

Janelidze et al. Head-to-Head Comparison of 8 Plasma Amyloid- β 42/40 Assays in Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2021 Nov 1;78(11):1375-1382.



Mielke MM et al. Comparison of Plasma Phosphorylated Tau Species With Amyloid and Tau Positron Emission Tomography, Neurodegeneration, Vascular Pathology, and Cognitive Outcomes. JAMA Neurol. 2021 Jul 26:e212293.

Padovani A et al. Is amyloid involved in acute neuroinflammation? A CSF analysis in encephalitis. Alzheimers Dement. 2022 Jan 27. doi: 10.1002/alz.12554.

Pilotto A et al. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid p-tau181 and p-tau231 in Early Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2022;87(3):991-997. doi: 10.3233/JAD-215646.

Pilotto A et al. Plasma Neurofilament Light Chain Predicts Cognitive Progression in Prodromal and Clinical Dementia with Lewy Bodies. J Alzheimers Dis. 2021;82(3):913-919.

Schulz I et al. Systematic Assessment of 10 Biomarker Candidates Focusing on alpha-Synuclein-Related Disorders. Mov

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Disord. 2021;36:2874-2887.

Wilke C et al. Intraindividual Neurofilament Dynamics in Serum Mark the Conversion to Sporadic Parkinson's Disease. Mov Disord. 2020 Jul;35(7):1233-1238.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Milestones will be delivered during the whole study and at the end of specific tasks during the whole study. The recruitment of patients in WP1 and WP2 for plasma/CSF comparison and disease severity (WP1) and diagnostic /prognostic validation (WP2) will be continuously followed- up. Every 6 months a recruitment statement and report will thus be provided from UNIT1 as coordinator of clinical unit (see Milestones 12-24 months). The animal experiment will generate several milestones and deliverables starting from animal model preparation, synaptic and other markers evaluation and neuropathology assessment (see milestones 12 and 24 months). The recruitment of subjects at risk for neurodegeneration of WP3 will generate several milestones for the general assessment and the markers application coordinated by UNIT1 (see Milestones 12 and 24 months for details).



Milestones 12 month

M2 Ethic comitee approval of full clinical protocol
M6 biological sampling for construct validity of plasma biomarkers in neurodegenerative disease (Deliverable: Report on biological sampling for WP1 at M6)
M6 animal model preparation and biological and preliminary markers assessment in plasma and CSF (task 1.3)
M6 biological sampling for diagnostic/prognostic validation (Deliverable: Report on biological sampling for WP2 at M6)
M9 Biological sampling for diagnostic/prognostic validation of plasma biomarkers in neurodegenerative disease (Deliverable: Report on biological sampling for WP2)
M9 Biological sampling for plasma biomarkers validation in prodromal phases of neurodegeneration (Deliverable: Report on biological sampling and cohort for WP3)
M12 complete results of biological sampling for construct validity (Deliverable report on biological markers at baseline WP2)
M12 correlation between plasma and CSF markers report (Task 1.1)
M12 final analyses of correlation between plasma biomarkers and measures of severity (Task 1.2)

Milestones 24 month

M15 complete assessment of biomarkers in plasma and CSF in animal model (Task 1.3)
M15 Assessment of neuropathology correlation of plasma/CSF biomarkers in animal model at different stages of the disease (Task 1.3)
M16 complete results of recruitment of subjects at risk for neurodegeneration (Task 3.1)
M17 assessment of diagnostic accuracy of plasma biomarkers vs standard clinical assessment (Task 2.4)
M18 Assessment of cost-effectiveness of plasma biomarkers in different clinical scenarios and diagnostic groups (Task 2.4)
M18 Assessment of correlation between markers and prodromal risk calculation (Task 3.2, 3.3)
M20 Evaluation of impact of plasma biomarkers on prodromal neurodegeneration after secondary level screening (Task 3.4)
M24 Assessment of prognostic value of plasma biomarkers in neurodegenerative disease (Task 2.5)
M24 Assessment of prognostic value of plasma biomarkers in prodromal phases of neurodegeneration (Task 3.5)

Gantt chart

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

220707_Gantt_PNRR_Padovani.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

The Neurology Department at ASST Spedali Civili works since decades in the field of clinical, biological and imaging markers of neurodegenerative diseases under the direction of Prof Padovani. The centre has access to SIMOA Quanterix® SR--X platform and Luminex Magpix platform, gold standard for the detection of innovative markers in plasma. The unit is thus one of the most experienced centres in Italy for the development and validation of new biomarkers supported by high impact literature results. The Centre Also have Different Imaging Unit with A Dell Precision work--station(T5500), equipped With Statistical Parametric Mapping (SPM12) and Matlab 7.6 To perform Voxel based Morphometry analyses from brain PET, SPECT, Or 3--Tesla MRI neuroimages. The excellence of the research at Neurology Department is further highlighted by the award of several international projects on neurodegenerative disorders: including JPND funded projects, H2020 funded project including IDEA-FAST Consortium and is part of several international networks on neurodegenerative conditions. The Centre follow more than 1500 subjects with neurodegenerative disease including cognitive disturbances, parkinsonism and motor neuron disease.

UNIT2 is a tertiary center for neurodegenerative disease and access to laboratory facilities for CSF analyses and genetic testing. The study will support the acquisition of Simoa instrument in this center to stimulate the use of plasma biomarkers in South of Italy- still lacking of this techniques and application

UNIT3 is part of the DiSFeB Department at university of Milan - among the best Italian departments from the Italian Ministry of Education, University and Research. Several facilities and a large set of equipment are already available to guarantee the feasibility of the research described in this proposal: a newly refurbished and upgraded animal facility for maintenance of wild type and transgenic animals with surgery and fully equipped behavior rooms, in vivo imaging apparatus for small laboratory animals, imaging facility (including two-photon confocal microscopy for imaging in live animals, confocal imaging microscopes with SIM and AiryScan super-resolution live imaging).

UNIT4 is an important clinical center located in South of Italy with access to high standard clinical CSF analyses and imaging- the Study will help in implementing the use of plasma biomarkers in clinical routine.



Subcontract

none

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

The research team involved in the study is highly synergistic given the differences in background and research activities as well the facilities available at different sites. The project is translational in nature including preclinical experiment to validate the methodology and thus to implement their use in the real-life setting. The experimental plan thus integrates basic and clinical research to provide solid background for the large-scale validation of biomarkers in different setting and location in North and south of Italy. To this, the multidisciplinary consortium will include centers with a longstanding experience in biomarkers of neurodegenerative diseases.

The PI and the UNIT1 leading the project worked since decades on biological, imaging and clinical markers application in neurodegenerative disorders. The UNIT has access to a large biobank of humans CSF and plasma samples collected with high standard. Moreover, UNIT1 recently acquired the most innovative platforms able to test and detect the most promising brain biomarkers available to date, i.e. Luminex and SIMOA technology. The laboratory at UNIT1 also developed a solid expertise on biomarkers and will thus support the methodology implementation within the project to the Laboratory and

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

clinical sites of UNIT2 and UNIT4.

UNIT2 is a tertiary center for neurodegenerative disorders located in the south of Italy. The research team and the associated laboratory are an important hub for patients and biobanking referral in the region and thus represent an ideal candidate to implement the plasma biomarkers technology for this area.

UNIT3 has a strong expertise in the characterization of biomarkers in animal model of neurodegenerative conditions and will thus provide a solid background for the use of biomarkers in clinical setting.

UNIT4 is a tertiary center with high expertise on neurodegenerative disorders located in Sicily and will thus contribute to grow the network of centers in south of Italy using plasma biomarkers.

The project final goal is to support the use of new plasma biomarkers with a large real-life data coming from different scenarios. The main strength of the consortium is thus to include centers with different location in North and south of Italy, different diagnostic algorithms with imaging and biosampling access. This will provide solid bases for the calculation of diagnostic accuracy and cost-effectiveness calculation using real-life data.

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

What is already know about this topic?

Several plasma biomarkers have been recently developed and showed high accuracy compared to cerebrospinal fluid and imaging analyses as diagnostic and prognostic tools in neurodegeneration (Ashton et al. 2021, Schulz et al. 2021). The advances in detection methods now allows the evaluation of different neuronal, glial, neuroinflammatory and synaptic failure markers able to provide a single-subject profiling even in the prodromal phases of the disease.

Ashton NJ et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light Nat Commun. 2021;12:3400.



Schulz I et al. Systematic Assessment of 10 Biomarker Candidates Focusing on alpha-Synuclein-Related Disorders. Mov Disord. 2021;36:2874-2887.

Details on what is already know about this topic

The recent development of plasma biomarkers of amyloid and tau pathology is a revolution for the differential diagnosis and early diagnosis of patients with mild cognitive impairment in the early stage (Mielke et al. 2021, Janelidze et al. 2022). In particular, neurofilament light chain (NfL), a neuronal cytoskeletal protein, might provide a promising candidate, since it has been recently proposed as marker of neuronal damage in different neurological disorders (2020; Ashton et al. 2021) but no cost-effective studies and comparison between clinical routine have been published yet. The only two studies evaluating NfL as possible markers of neurodegeneration in prodromal stages of other neurodegenerative disorders have been proposed by our and Berg groups (Pilotto et al. 2021, Wilke et al 2020) but further larger validation are needed.

What this reasearch adds?

Despite the validations provided in research setting, the use of plasma biomarkers is very limited in clinical practice. The

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

present study will translate the use of plasma neurodegenerative biomarkers from research to clinical scenarios, exploring the diagnostic performance and cost-effectiveness of single and multiple biomarkers. To date, the real applicability of plasma biomarkers in daily clinical routine practice is still an important theme of debate and the literature is lacking of studies addressing their value at patient and health-care system levels (DeWolf 2020). The study is highly innovative, as it will provide solid pre-clinical and clinical background for the diagnostic and prognostic use of biomarkers in clinical setting and will explore the strengths and limitations of them in different settings and areas of Italy-

DeWolf F et al. Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid-b levels and risk of dementia; a population-based cohort study *Brain* 2020; 143:1220-1232

Details on what this research adds

- 1) new insight of confounders in real life scenarios for the construct validity of markers in plasma in comparison with CSF
- 2) a deeper understanding of neuropathology association and mechanisms associated with the releases of biomarkers in different neurodegenerative diseases and at different stages using animal models
- 3) diagnostic accuracy calculation in different clinical scenarios (with calculation of single vs multiple plasma biomarkers testing)
- 4) evaluation of cost-effectiveness of plasma biomarkers for a) diagnostic b) prognostic tool across neurodegenerative conditions
- 5) the identification of single or combination of plasma biomarkers for screening of neurodegeneration in subjects at risk

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



Overall, the project is expected to impact at various levels:

- 1) at the research level, in terms of overall innovation: development and validation of new technological standards of circulating biomarkers
- 2) at clinical practice and patient-care level: the project will enable clinicians to reach a prompt diagnosis and provide a personalized pharmacological and non-pharmacological approach
- 3) at the social community and healthcare systems levels, by improving the general management of neurodegenerative conditions with accurate biomarkers with low direct and indirect costs for the healthcare systems.
- 4) at economy level, by contributing to the mitigation of effect of neurodegenerative disease burden with a potential effect on the level of disability in the aging populations. The final result of the project is to develop a real-life model with personalized strategies of interventions based on a solid biological background, which is still an important unmet need for our ageing vulnerable

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

The project will impact on

- 1) clinical practice- it will provide solid evidences for use of biomarkers out of research context- and identify confounding factors that should be considered for this.
- 2) at clinical practice and patient-care level: the project will evaluate the real added value of plasma biomarkers in comparison with gold standard diagnosis
- 3) healthcare system by providing the calculation of accuracy of biomarkers compared to standard assessment thus potentially lowering the use of more extensive assessment the identification of subjects at risk for neurodegeneration can additionally stimulate campaigns of prevention in specific subpopulation at risk.
- 4) at economy level for healthcare system and society- as the use of plasma biomarkers will limit the re-testing and can improve the referral of subjects at risk or in early diagnostic process to neurodegenerative centers- reduce the cost of inappropriate examination and improve the early management of patients

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

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	32.800,00	32.800,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	370.000,00	0,00	370.000,00	38,95
3a.1 Equipment (Leasing -	325.000,00	110.000,00	215.000,00	22,63
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	250.000,00	0,00	250.000,00	26,32
3c Model Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	0,63
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	8.000,00	0,00	8.000,00	0,84
7 Travels	5.500,00	0,00	5.500,00	0,58
8 Publication Costs	10.500,00	0,00	10.500,00	1,11
9 Dissemination	12.380,00	0,00	12.380,00	1,30
10 Overheads *	62.620,00	0,00	62.620,00	6,59
11 Coordination Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	1,05
Total	1.092.800,00	142.800,00	950.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

60000 contribution for the third year of rent of Simoa instrument at UNIT1

50000 contribution for the third year of rent of Simoa instrument at UNIT2

Budget Justification	
1 Staff Salary	one month x 2 at UNIT1 (Irene Volonghi, Andrea Morotti) two months at UNIT2 (Rosanna COLao)
2 Researchers' Contracts	UNIT1 50.000 x 2 (G.Benini and A.Rizzardi) plus 20.000 x 2 (integration fixed term contract A.Pilotto and V.Cristillo) UNIT2 50.000 EU x 3 (K.Risoleo, M.Ceravolo, S.Rizzo) UNIT3 30.000 researcher to be hired UNIT4 50.000 researcher to be hired
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	UNIT1: rent high speed Simoa HD-X analyzer UNIT2: rent of SR-X SIMOA analyzer



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-2022-12376110

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Costs for supplies for biomarkers assessments and animal experiments
3c Model Costs	costs of animal model for UNIT3
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	Centralized dataset creation
7 Travels	Travels for conferences and dissemination
8 Publication Costs	publication costs for high impact journals
9 Dissemination	organisation of scientific conferences and conferences with patients/caregivers organizations to increase visibility and impact of results.
10 Overheads	standard overheads with different rates per institutions
11 Coordination Costs	coordination for complete protocol development, ethic comitee submission and monitoring at UNIT1, UNIT 2 and UNT4

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Proposed total budget UO1 Institution: Neurology Unit ASST Spedali CIVili Brescia (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	20.000,00	20.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	140.000,00	0,00	140.000,00	33,57
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	180.000,00	60.000,00	120.000,00	28,78
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	100.000,00	0,00	100.000,00	23,98
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	8.000,00	0,00	8.000,00	1,92
7 Travels	2.000,00	0,00	2.000,00	0,48
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,20
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	1,20
10 Overheads	27.000,00	0,00	27.000,00	6,47
11 Coordination Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	2,40
Total	497.000,00	80.000,00	417.000,00	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-2022-12376110



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Budget Justification

1 Staff Salary	two months x 2 persons at UNIT1 (Irene Volonghi, Andrea Morotti)
2 Researchers' Contracts	UNIT1 50.000 x 2 (G.Benini and A.Rizzardi) plus 20.000 x 2 (integration for fixed term contract if necessary A.Pilotto and V.Cristillo)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	2 years of rent for the high speed HD-X analyzer (The third year of leasing will be covered with other funding
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	supplies for SImoa, Luminex and ELISA analyses
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	Centralized dataset creation
7 Travels	travels
8 Publication Costs	publication costs for high impact journals
9 Dissemination	organisation of scientific conferences and conferences with patients/caregivers organizations to increase visibility and impact of results.
10 Overheads	standard overheads
11 Coordination Costs	coordination for complete protocol development, ethic comitee

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Proposed total budget UO2 Institution: Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro (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	12.800,00	12.800,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	150.000,00	0,00	150.000,00	46,31
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	145.000,00	50.000,00	95.000,00	29,33
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	50.000,00	0,00	50.000,00	15,44
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	1.500,00	0,00	1.500,00	0,46
8 Publication Costs	1.000,00	0,00	1.000,00	0,31
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	1,54
10 Overheads	21.420,00	0,00	21.420,00	6,61
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	386.720,00	62.800,00	323.920,00	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-2022-12376110



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Budget Justification

1 Staff Salary	two months/man (Rosanna Colao)
2 Researchers' Contracts	UNIT2 50.000 EU x 3 (K.Risoleo, M.Ceravolo, S.Rizzo)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Simoa SR-X Analyzer rent for two years (the third year of leasing will be covered with other fundings).
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	Supplies for Simoa, luminex and ELISA analyses
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	travels for conferences and dissemination
8 Publication Costs	publication costs for high impact journals
9 Dissemination	organisation of scientific conferences and conferences with patients/caregivers organizations to increase visibility and impact of results.
10 Overheads	standard overheads
11 Coordination Costs	none

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Proposed total budget UO3 Institution: Università degli Studi di Milano (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	30.000,00	0,00	30.000,00	24,26
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	75.000,00	0,00	75.000,00	60,65
3c Model Costs	6.000,00	0,00	6.000,00	4,85
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	500,00	0,00	500,00	0,40
8 Publication Costs	2.500,00	0,00	2.500,00	2,02
9 Dissemination	1.055,00	0,00	1.055,00	0,85
10 Overheads	8.600,00	0,00	8.600,00	6,95
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	123.655,00	0,00	123.655,00	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-2022-12376110



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Budget Justification

1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	a research contract to be hired
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	supplies for animal experiment
3c Model Costs	costs of animals
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	travels for conferences
8 Publication Costs	publication costs for high impact journals
9 Dissemination	organisation of scientific conferences and conferences with patients/caregivers organizations to increase visibility and impact of results.
10 Overheads	standard overhead
11 Coordination Costs	none

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Proposed total budget UO4 Institution: Università degli studi di Messina (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	50.000,00	0,00	50.000,00	58,53
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	25.000,00	0,00	25.000,00	29,27
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	1.500,00	0,00	1.500,00	1,76
8 Publication Costs	2.000,00	0,00	2.000,00	2,34
9 Dissemination	1.325,00	0,00	1.325,00	1,55
10 Overheads	5.600,00	0,00	5.600,00	6,56
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	85.425,00	0,00	85.425,00	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-2022-12376110



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Budget Justification

1 Staff Salary	none
2 Researchers' Contracts	researcher to be hired
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	none
3a.2 Equipment (buying)	none
3b Supplies	supplies for biomarkers assessment
3c Model Costs	none
4 Subcontracts	none
5 Patient Costs	none
6 IT Services and Data Bases	none
7 Travels	travels to conferences and dissemination events
8 Publication Costs	publication costs for high impact journals
9 Dissemination	organisation of scientific conferences and conferences with patients/caregivers organizations to increase visibility and impact of results.
10 Overheads	standard overheads
11 Coordination Costs	none



 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Principal Investigator Data

Cognome: Padovani
 Nome: Alessandro
 Genere: M
 Codice fiscale: PDVLSN61A05L781O
 Documento: Carta d'identità, Numero: AV9776966
 Data di nascita: 05/01/1961
 Luogo di nascita: Verona
 Provincia di nascita: VR
 Indirizzo lavorativo: Via Fontana del Ferro, 30/c
 Città: VERONA
 CAP: 37100
 Provincia: VR
 Email: alessandro.padovani@unibs.it
 Altra email: alessandro.padovani@unibs.it
 Telefono: +393428317277
 Qualifica: Professore Ordinario di Neurologia MED/26
 Struttura: UOC Neurologia 2
 Istituzione: ASST Spedali Civili
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:
 Nome istituzione SSN: ASST Spedali Civili di Brescia
 Tipo contratto: Professore Ordinario convenzionato SSN con contratto art.6 comma 11 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore

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

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

 <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-2022-12376110	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: Padovani Alessandro

Project validation result

Project Precision medicine in neurodegenerative diseases: feasibility study on plasma diagnostic and prognostic markers

